



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي  
جامعة دمشق

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في أمراض  
الدم والأورام

---

دراسة الشذوذات الصبغية عند مرضى الابيضاض  
النقوي الحاد حديث التشخيص

*Study of Cytogenetics Abnormalities in  
Patients with de novo Acute Myeloid  
leukemia*

---

إعداد: د. عيسى سابا

رئاسة قسم الأمراض الباطنة

أ.د. حسام الدين شبلي

إشراف الأستاذ الدكتور

أمين سليمان

# المحتويات

## Contents

### الدراسة النظرية

5.....	<b>الفصل الأول: الالبيضاخ النقيوى الحاد</b>
5.....	مقدمة
6.....	الوقوع Incidence
7.....	العمر Age
8.....	الجنس والعرق
8.....	معدل الوفيات Mortality Rate
9.....	معدل البقيا Survival Rate
10.....	السببىات Etiology
10.....	الوبائىات Epidemiology
11.....	التظاهرات السريرىة Clinical Presentation
11.....	الأعراض Symptoms
11.....	العلامات Signs
13.....	التشخيص Diagnosis
13.....	الميزات الباثولوجىة المرضىة
17.....	الصفات الشكلىة للأرومات
18.....	التصنيف Classification
18.....	تصنيف FAB
19.....	AML M0 الالبيضاخ النقيوى الحاد دون تمايز
19.....	AML M1 الالبيضاخ النقيوى الحاد دون وجود نضج
20.....	AML M2 الالبيضاخ النقيوى الحاد مع نضج
21.....	AML M3 الالبيضاخ النقيوى الحاد بالسلىفات النقىة APL
21.....	AML M4 الالبيضاخ النقيوى الوحىدى الحاد AMML
22.....	AML M5 الالبيضاخ الوحىدى الحاد
22.....	AML M6 الالبيضاخ الحاد بالأرومات الحمر
23.....	AML M7 الالبيضاخ الحاد بأرومات النواءات
24.....	تصنيف منظمة الصة العالمىة WHO World Health Organization
25.....	AML مع شذوذات صبغىة متكررة
25.....	AML مع تغىرات عسر تصنع نقيوى
26.....	AML المرتبط بالعلاج
26.....	AML غير المصنف مع التصنيفات السابقة
26.....	الساركوما النقىة Myeloid Sarcoma
28.....	<b>الفصل الثانى: الاضطرابات الصبغىة والعوامل الإنذارىة فى الالبيضاخ النقيوى الحاد</b>
28.....	مقدمة عامة
28.....	تعارىف علمىة
28.....	التبادل الصبغى أو الإزفاء Translocation (t)
29.....	الحذف الصبغى أو الخبن Deletion (del)
29.....	الانقلاب الصبغى Inversion (inv)

29.....	الصبغي الأحادي Monosomy
29.....	إعادة ترتيب المورثات Rearrange
29.....	الشذوذات الصبغية عند مرضى AML
30.....	استخدام تحليل الصيغة الصبغية لتشخيص وتصنيف AML
31.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (8;21)
32.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (15,17)
34.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 16 أو الإزفاء (16;16)
35.....	الابيضاض النقوي الحاد مع إعادة ترتيب مورثات الصبغي 11 (11q23)
36.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 3 أو الإزفاء (3;3)
36.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (6;9)
37.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (1;22)
37.....	الضياع الصبغي وزيادة الصبغيات Chromosomal gain and loss
38.....	العوامل الانذارية Prognosis Factors في الابيضاض النقوي الحاد
38.....	العوامل الانذارية السريرية Clinical Prognosis Factors
39.....	الحالة الأدائية الوظيفية Performance status
39.....	وجود مرض دموي سابق للتشخيص Antecedent hematologic disorders
40.....	التعرض لعلاج كيميائي أو شعاعي سابق Therapy-related AML
40.....	عوامل أخرى Other factors
40.....	تحليل الصيغة الصبغية (karyotype)
41.....	مجموعة الإنذار الجيد (المجموعة المفضلة) Favorable
41.....	مجموعة الخطورة المتوسطة Intermediate
42.....	مجموعة الخطر المرتفعة (غير المفضلة) Unfavorable
43.....	دراسة الطفرات الجينية الجزئية Gene mutations
43.....	طفرة FLT3
44.....	طفرة NPM1
45.....	طفرة CEBPA
45.....	طفرة C-KIT
46.....	<b>الفصل الثالث: علاج الابيضاض النقوي الحاد</b>
46.....	مقاييس عامة والعلاج الداعم
47.....	علاج مرضى AML اليافعين Young Adults
48.....	العلاج الهجومي Induction therapy
48.....	الشوط العلاجي (7+3) Standard dose cytarabine plus an anthracycline
49.....	العلاج بعد الهدأة Postremission
49.....	علاج الصيانة Maintenance
49.....	علاج مريضات AML الحوامل
50.....	علاج الابيضاض النقوي الحاد خارج النقي (الساركوما النقية)
50.....	علاج الإصابة النقية للجهاز العصبي المركزي
50.....	علاج الابيضاض الحاد بالسليفات النقية APL
52.....	علاج الابيضاض النقوي الحاد الناكس والمعدن relapse and refractory
52.....	زرع النقي Hematopoietic Cell Transplantation
53.....	علاج الابيضاض النقوي الحاد لدى كبار السن Older adults

## الدراسة العملية

54	.....	<b>Abstract الملخص</b>
54	.....	Study Title عنوان الدراسة
54	.....	Background خلفية البحث
54	.....	Purpose هدف الدراسة
54	.....	Methods المادة والطرائق
55	.....	Results النتائج
55	.....	Conclusion الاستنتاج
57	.....	<b>هدف الدراسة وطرق الإجراء</b>
57	.....	مقدمة
58	.....	مبررات الدراسة وأهميتها
58	.....	هدف الدراسة
58	.....	نمط الدراسة
58	.....	مكان الدراسة
58	.....	زمن الدراسة
59	.....	معايير الاشتمال
59	.....	معايير الاستبعاد
59	.....	طريقة الدراسة
59	.....	حجم العينة
59	.....	خطة العمل
60	.....	النتائج المتوقعة
60	.....	الدراسة الاحصائية
61	.....	<b>نتائج الدراسة والمناقشة</b>
61	.....	توزع المرضى تبعاً لبعض المتغيرات الديمغرافية
61	.....	توزع المرضى تبعاً للمحافظة
62	.....	توزع المرضى تبعاً للجنس
65	.....	توزع المرضى حسب العمر
69	.....	توزع المرضى حسب تصنيف FAB
74	.....	توزع المرضى حسب الشذوذات الصبغية
75	.....	علاقة الشذوذات الصبغية ببعض المتغيرات
75	.....	العلاقة مع جنس المرضى
77	.....	العلاقة مع الفئات العمرية للمرضى
78	.....	العلاقة مع المحافظة
80	.....	العلاقة مع تصنيف FAB
83	.....	تصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية
85	.....	علاقة المجموعات الإنذارية ببعض المتغيرات
85	.....	العلاقة مع جنس المرضى
86	.....	العلاقة مع المحافظة
88	.....	العلاقة مع عمر المرضى
89	.....	العلاقة نمط FAB
90	.....	ملخص عينة الدراسة
93	.....	مناقشة نتائج الدراسة
105	.....	الدراسات العالمية والاقليمية

115.....	<u>الاستنتاج والتوصيات</u>
117.....	<u>الموافقة المستتيرة</u>
118.....	<u>الملاحق</u>
125.....	<u>المراجع</u>

# الدراسة النظرية

## الفصل الأول

### الابيضاض النقوي الحاد Acute Myeloid Leukemia

الوقوع Incidence، الوبائيات Epidemiology، التظاهرات السريرية  
Clinical presentation، التشخيص Diagnosis والتصنيف  
Classification

#### المقدمة:

الابيضاض النقوي الحاد Acute Myeloid Leukemia هو مجموعة متغايرة heterogeneous من الاضطرابات النقوية التي تنتج عن تكاثر خلايا نقوية أرومية غير ناضجة وحيدة النسيلة monoclonal ضمن نقي العظم وانتشارها إلى الدم المحيطي وإلى أعضاء أخرى (Figure 1).

تحدث تظاهرات المرض بسبب انخفاض قدرة الخلايا النقوية على التمايز differentiation لتعطي أشكال ناضجة من العناصر الخلوية وكنتيجة لذلك ينخفض إنتاج الخلايا الطبيعية من الكريات الحمر والصفائح والعدلات الناضجة مما يسبب تظاهرات جهازية متعددة كفقر الدم، النزف وزيادة الأهبة للإنتانات (1).

قاد الفهم الجيد للآلية البيولوجية لطبيعة الابيضاض النقوي الحاد في الآونة الأخيرة إلى تغيير التصنيف البيولوجي للمرض وأدى هذا الفهم إلى وضع نظام انذاري جديد وتغيير في آلية المعالجة وقد يؤدي ذلك إلى ظهور علاجات جديدة في المستقبل تفتح آفاقاً أمام شفاء المرضى (1).

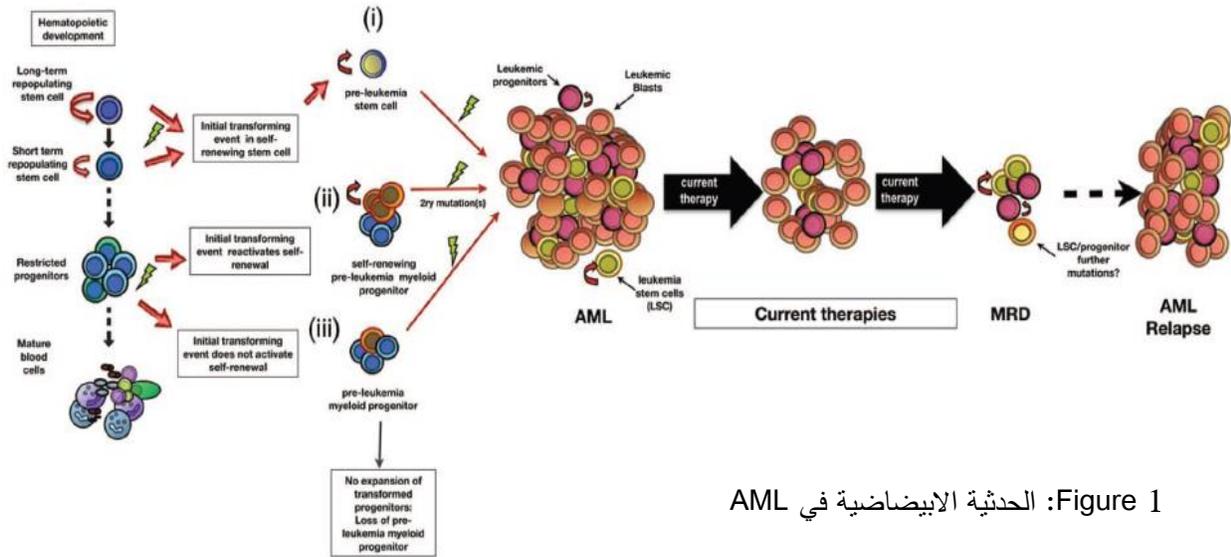


Figure 1: الحدثة الابيضاضية في AML

يعد الابيضاض النقوي الحاد AML الآن من أكثر الآفات التي درست على المستوى الجزيئي والأنماط الصبغية المرتبطة به، بالرغم من كونه من أكثر الأمراض الدموية غموضاً (2).

تعتبر الآن الاضطرابات الصبغية cytogenetic abnormalities العامل الأهم والأكثر فائدة في تحديد انذار هذا المرض وقد يكون لها دور هام في التقدم الحاصل نحو علاجات موجهة لكل نوع من هذه الاضطرابات (1,2).

### الوقوع Incidence:

قدرت الجمعية الأمريكية للأورام (ACS) American cancer society وقوع 1680 حالة AML في الولايات المتحدة في عام 2014 وحده، بنسبة 32% من كل حالات الابيضاضات المكتشفة لدى البالغين من عمر 20 سنة وأكثر (3).

ينتشر الابيضاض النقوي الحاد بنسبة أكبر في الدول المتطورة من الدول النامية وقد يكون هناك أسباب وبائية أخرى (4).

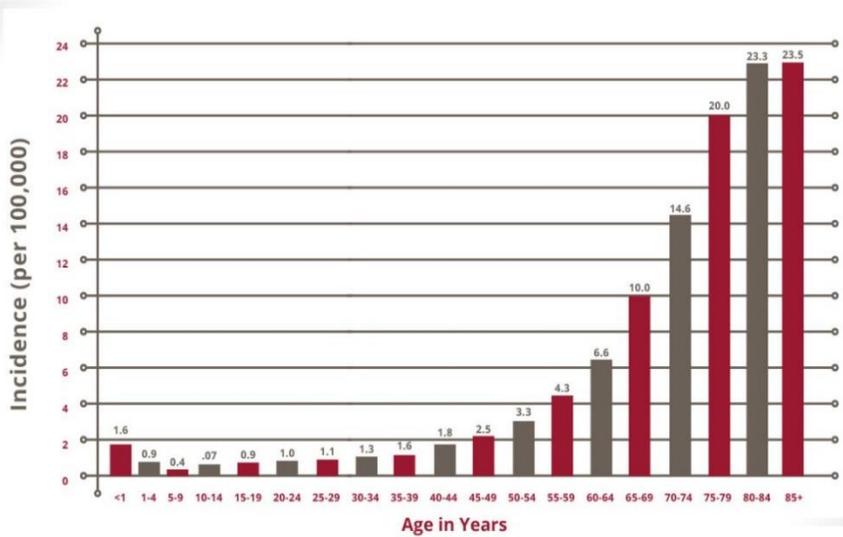
يعتبر AML أشيع الابيضاضات الحادة عند البالغين بنسبة حوالي 25% من كل الابيضاضات عند البالغين.

عالمياً، ينتشر AML بشكل أكبر في الولايات المتحدة، أستراليا وأوروبا الغربية مع نسبة وقوع تقدر بـ 3,4 لكل 100000 من السكان (3,4).

### • العمر Age:

تعتبر الابيضاضات الحادة بشكل عام أكثر السرطانات تشخيصاً عند الأطفال تحت عمر 15 سنة، ويعتبر الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL أشيع 5 مرات من الابيضاض النقوي الحاد AML في هذه الفئة العمرية حيث تبلغ نسبة AML 15-20 % من كافة الابيضاضات عند الأطفال حيث تحدث ذروة في السنة الأولى للطفولة وتراجع بعدها لترتفع بعد البلوغ (5).

**Age-Specific Incidence Rates  
for Acute Myeloid Leukemia, 2006 - 2010**



Source: LLS.org, SEER Cancer Statistics Review, 1975 - 2010, National Cancer Institute 2013

Figure 2: نسب وقوع الابيضاض النقوي الحاد حسب العمر

يعتبر AML مرض البلوغ Later Adulthood بعد عمر 65 سنة ونادراً ما يشخص قبل عمر 40 سنة، وتزداد نسبة الوقوع مع التقدم بالعمر وتبقى كذلك حتى عمر 85 سنة (Figure 2)، حيث وجد تراجع بنسبة وقوعه بعد هذا العمر (6).

## • الجنس والعرق:

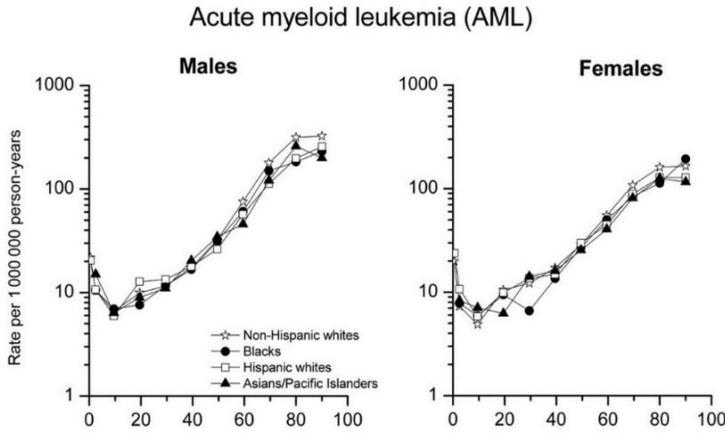


Figure 3: نسب الوقوع حسب العرق

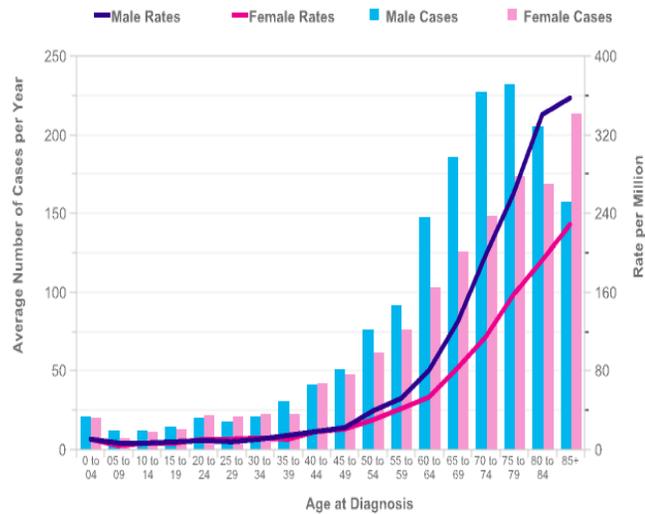


Figure 4: نسب الوقوع حسب الجنس

تختلف نسب وقوع AML حسب الجنس والعرق. تتشابه نسب الوقوع من السنة الأولى للعمر حتى الرابعة بين الذكور والإناث وفي هذه السنوات تكون إصابات العرق الأبيض أكبر بـ 3 أضعاف من العرق الأسود، بعد هذا العمر تتعكس النسبة لتصبح إصابة العرق الأسود هي السائدة (Figure 3) (7).

تسيطر إصابة الذكور على الإناث في مرحلة البلوغ مع نسب وقوع للذكور 3,7 لكل 100000 من السكان وللإناث 3 لكل 100000 من السكان (Figure 4) (7,8).

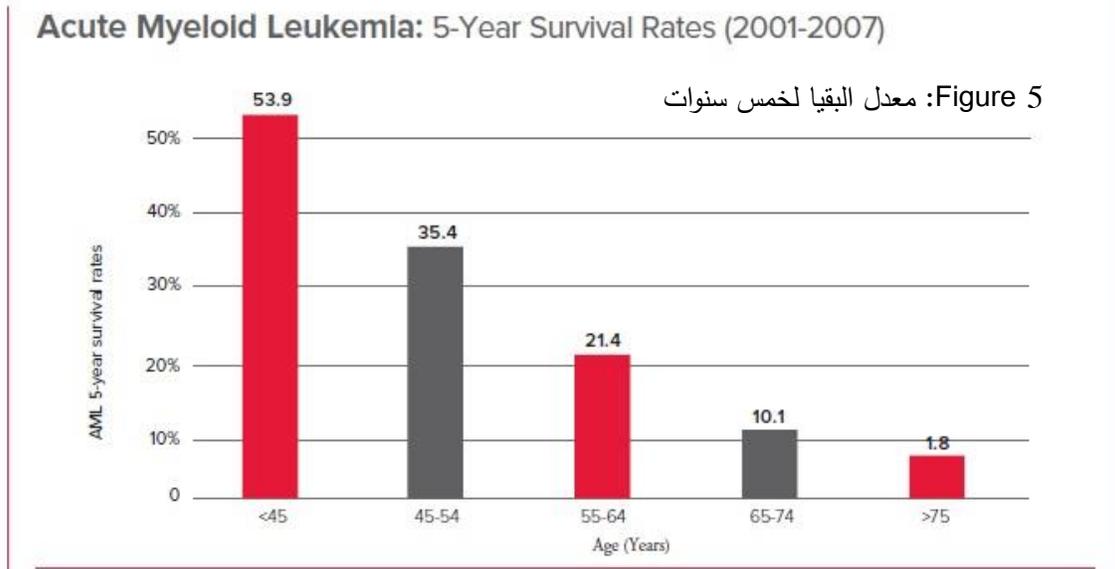
## • معدل الوفيات Mortality Rate:

يعتبر الابيضاض النقوي الحاد AML غير المعالج مرضاً فتاكاً قاتلاً. تحدث الوفاة بسبب المضاعفات المرتبطة بتنشيط النقي (النزف، الانتانات...) ولكن يراجع غالبية المرضى الطبيب قبل تفاقم الأعراض لديهم، لا يحصل جميع المرضى على العلاج بسبب تقدم العمر أو الحالة العامة السيئة أو لأسباب مرضية أخرى مما يزيد نسبة الوفيات. تراجعت معدلات الوفيات بالابيضاضات بشكل عام وبالابيضاض النقوي الحاد بشكل خاص منذ عام 1990 في الولايات المتحدة وأوروبا. كانت نسبة الوفيات في الولايات

المتحدة بين أعوام 2000 – 2003 هي 2,7 لكل 100000 من السكان وتراجعت هذه النسبة كثيراً في السنوات السابقة لتصبح نحو 1,3 لكل 100000 من السكان (9). إن نسبة الوفيات أعلى لدى الذكور منها لدى الإناث وأعلى لدى العرق الأبيض.

#### • معدل البقيا Survival Rate:

حدث تحسن كبير في البقيا بعد ادخال علاجات جديدة للابيضاض النقوي الحاد ويبدو ذلك واضحاً في الدراسات الإحصائية بين الفترات 1974-1975 وبين 83 – 89، وحدث تحسن أكبر بعد عام 1993 وذلك لكافة الفئات العمرية والعرقية (Figure 5).



تقدر نسبة البقيا لمرضى AML حسب الاحصائيات الأمريكية 21,7 % بين عامي 1996 و2002 ولوحظ أن نسب البقيا تكون أكبر عند صغار السن البالغين والإناث. كانت نسب البقيا لخمس سنوات عند المرضى > 45 سنة بحدود 53% بينما عند المرضى < 55 سنة 21 %، وبشكل عام يعزى التناقض بنتائج الدراسات العالمية إلى اختلاف عوامل الخطورة المستخدمة في تلك الدراسات (10).

## السببيات Etiology:

يرتبط تطور AML مع عدة عوامل خطر يوضحها الجدول التالي (Figure 6):

### Selected Risk Factors Associated With Acute Myeloid Leukemia

Genetic disorders	Down syndrome Klinefelter syndrome Patau syndrome Ataxia telangiectasia Shwachman syndrome Kostman syndrome Neurofibromatosis Fanconi anemia Li-Fraumeni syndrome
Physical and chemical exposures	Benzene Drugs such as pipobroman Pesticides Cigarette smoking Embalming fluids Herbicides
Radiation exposure	Nontherapeutic, therapeutic radiation
Chemotherapy	Alkylating agents Topoisomerase-II inhibitors Anthracyclines

AML Taxanes: عوامل الخطورة للإصابة بـ

يكون تحديد عوامل الخطر المرتبطة بالابيضاض النقوي الحاد قليل نسبياً نظراً لكثرة هذه العوامل. تشمل هذه العوامل: عوامل وراثية، أمراض دموية سابقة، التعرض لبعض العوامل الشعاعية والكيميائية وكذلك التعرض لعلاجات كيميائية وشعاعية سابقة. تعد آلية حدوث الابيضاض النقوي الحاد بشكل عام متعددة المراحل

وتصيب أكثر من سلسلة واحدة مما يدعو لافتراض وجود علاقة سببية بين عوامل الخطر السابقة وكل نوع من أنواع AML. معظم حالات AML حديث التشخيص تمر دون البحث عن سبب هذه الحالات (11).

## الوبائيات Epidemiology:

يعد الابيضاض النقوي الحاد أشيع أنواع الابيضاضات عند البالغين بنسبة 80% من كل الحالات. ويشكل بالمقابل 10% من الابيضاضات عند الأطفال أقل من عمر 10 سنوات. نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 3:5 (7,8,12).

أشارت دراسات أن إصابة العرق الأبيض غير اللاتيني non-Hispanic whites هي الأعلى في الولايات المتحدة بينما تتشابه نسب إصابة العرق الأسود blacks والعرق

الأبيض اللاتيني Hispanic whites وتوزع أقل في شرق آسيا مقارنة بالدول الأوروبية وأمريكا (8,12).

## التظاهرات السريرية Clinical Presentation:

### • الأعراض Symptoms:

يعاني مرضى AML عادة من أعراض متعلقة بنقص عناصر الدم الثلاث pancytopenia (فقر دم، نقص عدلات، نقص صفيحات) كالضعف weakness وسهولة التعب، الانتانات مختلفة الشدة و/أو النزف مثل النزف اللثوي، سهولة التكدّم، الرعاف والنزف الطمئي الغزير، يكون اجتماع هذه الأعراض شائع عادة. يسبق التعب العام لدى غالبية المرضى التشخيص بعدة أشهر ويكون الشحوب والضعف شائعين بسبب فقر الدم (13).

الآلام العظمية غير شائعة عند مرضى AML لكنها قد تحدث عند بعض المرضى. تختلف الأعراض بين مرضى AML حسب عتبة كل مريض وحسب نوع AML المصاب به.

### • العلامات Signs:

○ **الحرارة Fever:** تحدث غالباً بسبب الانتانات عند المرضى لكنها قد تحدث بسبب الالبيضاض نفسه وخاصة في الالبيضاض بالسليفات النقية APL.

○ **الجلد Skin:** تظهر معاينة الجلد الشحوب الناجم عن فقر الدم، الفرريات petechiae وسهولة التكدّم ecchymoses الناجمة عن نقص الصفيحات أو التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC وتظهر الآفات المرتشحة

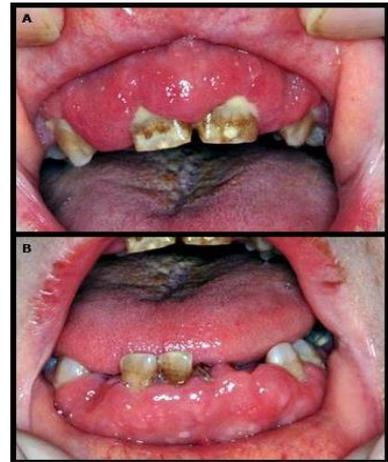


Figure 7: الإصابة اللثوية في AML

الناجمة عن الالبيضاض مثل الساركوما النقية myeloid sarcoma،

الإصابات الجلدية في AML تشاهد بنسبة 13% مثل AMLm4 و AMLm5 (Figure 7). يقترح وجود هذه الآفات الجلدية التهاب الجلد الحوي الحاد بالعدلات acute neutrophilic dermatosis (متلازمة سويت Sweet syndrome) (14).

- **العين Eyes:** نزوف شبكية وشحوب ملتحمة في معظم المرضى (14).
- **الجهاز العصبي المركزي Central nervous system:** إن نسبة إصابة الجهاز العصبي المركزي CNS في وقت التشخيص غير محددة تماماً بسبب عدم إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي بشكل روتيني دون وجود أعراض، الإصابة أشيع بالشكل الوحيدى monocytic component، فرط الكريات البيض والمرضى الأصغر من سنتين. قد تتظاهر بصداع، إصابة الأعصاب القحفية أو تغميم بالرؤية (15).
- **البلعوم الأنفي Oropharynx:** نزوف لثوية خاصة AMLm4، إصابة فطرية بالمبيضات oral candidiasis وإصابات حلثية herpetic lesions (14).
- **الضخامات الحشوية Organomegaly والعقدية:** غير شائعة في AML ووجودها يقتضي البحث عن سبب آخر لحدوث الابيضاض النقوي من إحدى الآفات النقوية مثل طور أرومي blast crisis في CML (14).
- **المفاصل Joints:** تصاب بنسبة 4% من المرضى بشكل التهاب مفاصل متعدد، آلام مفصالية وعظمية ومن أسبابها النقرس gout، النقرس الكاذب pseudo gout، الانتانات أو إصابة الغشاء الزليل synovial مباشرة بالأرومات النقوية (14).

## التشخيص Diagnosis:

يجب توافر مايلي لتشخيص الابيضاض النقوي الحاد (16):

1. ارتشاح نقي العظم **bone marrow infiltration**: نسبة أرومات 20% على

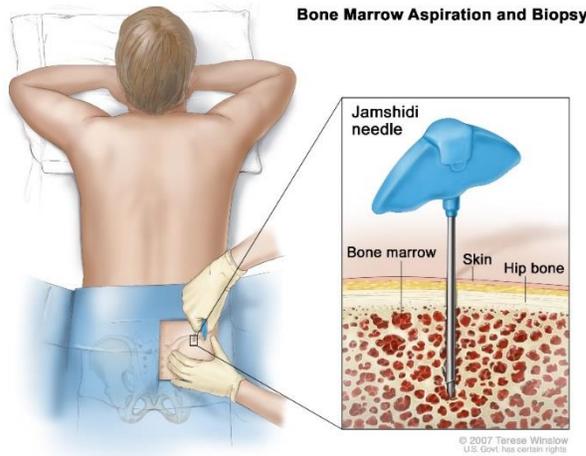
الأقل من كامل تعداد الخلايا ببزل النقي (تؤخذ بعد 500 خلية مختلفة)، وبشكل عام وجود 20% من الأرومات في اللطاخة المحيطة كذلك مقبول وهناك استثناءات لهذه القاعدة تتضمن وجود شذوذات صبغية معينة مثل (8,21)t، (16)inv، (15,17)t والساركوما النقوية حيث يقبل بتشخيص الابيضاض دون العودة إلى نسبة الأرومات.

2. الأصل النقوي للأرومة المكتشفة **myeloid origin**: وذلك إما بإيجابية

التلوينات الخلوية cytochemical أو بالرؤية المباشرة لعصيات أور Auer rods مثلاً أو بالتميط المناعي Flowcytometry (16).

## الميزات الباثولوجية المرضية Pathologic Features:

بالرغم من أن التشخيص المبدئي قد يوضع برؤية الأرومات في لطاخة الدم المحيطة، فإن التشخيص الأكيد يوضع برؤية هذه الأرومات ببزل النقي وخزعة العظم.



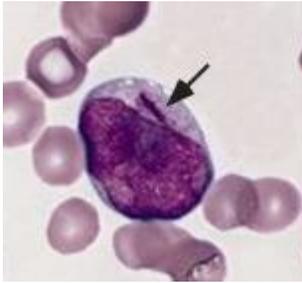
يمكن أن تكون البزلة جافة عند بعض المرضى (Dry Tap) بسبب وجود فرط خلوية شديد أو تليف نقي، عندها يكون اللجوء إلى الخزعة ضرورياً.

قد نجد تنخراً في نقي العظم في بعض الحالات عندها يمكن اللجوء إلى تغيير

مكان البزل والخزعة (1,2).

Figure 8: بزل النقي وخزعة العظم

المكان المفضل للبلز عند البالغين هو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي وهناك عدة أماكن أخرى مثل عظم القص لكنه غير مناسب لإجراء الخزعة (Figure 8).  
تؤخذ عدة عينات من بلز النقي من أجل الفحص المباشر والتلوينات الخلوية وإجراء التتميط المناعي والشذوذات الصبغية والجينية، ويجب إجراء هذه الفحوصات بجميع حالات الابيضاض النقوي الحاد لأنه يوجد حالياً ارتباط شديد بين هذه الفحوصات مجتمعة وتحديد نمط العلاج وإنذار المرض (1,2).



• **الدم المحيطي Peripheral blood:** موجودات

اللطخة المحيطية بشكل عام فقر دم سوي الصباغ والحجم، الشبكيات طبيعية أو ناقصة. 75% من المرضى لديهم صفيحات أقل من 100000 عند التشخيص. يكون متوسط تعداد الكريات البيض عند التشخيص 15 ألف، 20% من المرضى لديهم تعداد < 100000 و 25-40% لديهم تعداد > 5000. الأرومات النقوية Myeloblasts خلايا غير ناضجة مع نواة كبيرة عادة مع نوية وحيدة مسيطرة، هيولاها زرقاء شاحبة إلى زهرية، نسبة النواة إلى الهيولى nuclear to cytoplasmic ratio تتفاوت حسب نضج الأرومة، وكذلك جسيمات أور Auer rods تختلف باختلاف النمط الخلوي وتوجد بشكل عصيات زهرية إلى حمراء اللون، وقد تتجمع بشكل حزم. يجب إجراء التلوينات الخلوية الكيميائية على الدم المحيطي في حال الشك بوجود الأرومات مثل البيروكسيداز النقوية وأسود السودان، وتختلف إيجابية هذه التلوينات حسب نضوج الأرومة ونوعها. بالإمكان إجراء التتميط المناعي immunophenotype على الدم المحيطي في حال وجود نسبة مهمة من الأرومات (17).

## • بزل النقي وخزعة العظم Bone marrow biopsy and aspirate

○ تعداد الأرومات Blast count: يعد بزل النقي أو خزعة العظم (أحادي

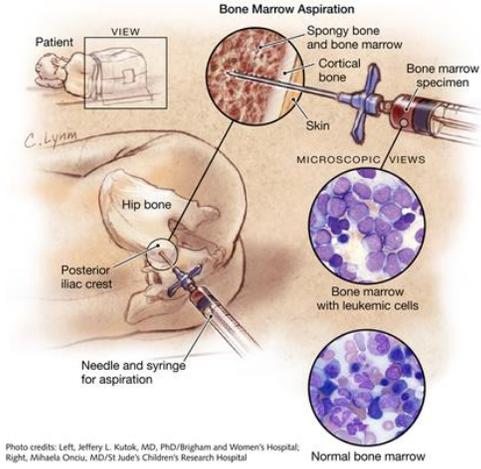


Figure 9: أرومات نقوية ببزل النقي

الجانب عادة unilateral) هو مفتاح التشخيص الأساسي (Figure 9). يكون النقي بشكل عام مفرط الخلوية بسبب الارتشاح النقوي بالأرومات، وقد يكون ناقص الخلوية. يجري تحديد نسبة الأرومات بعد 500 خلية مختلفة في البزلة (1,2).

○ مصدر الأرومة Cell origin: يجب تحديد مصدر الأرومة إن كانت نقوية، وحيدية، أرومة حمراء أو على حساب النوات وتفريقها عن الأرومات اللمفاوية المشاهدة في الالبيضاخ اللمفاوي الحاد ALL وذلك حسب (18):

- شكل الأرومة وصفاتها.
- وجود عصيات أور.
- الدراسات الكيميائية الخلوية تبدي إيجابية أسود السودان Sudan black B، البيروكسيداز النقوية myeloperoxidase والأستراز غير النوعية nonspecific esterase لسلسلة الوحيدات.
- إجراء التتميط المناعي Flow cytometry يبدي إيجابية المستضدات النقوية myeloid antigens (ملحق 1) مع العلم أن

20% من الأرومات النقوية تبدي كذلك إيجابية للمستضدات اللمفاوية (17).

▪ الدراسة الصبغية النوعية cytogenetic abnormalities لبعض أنماط AML.

### التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

هناك حالات قد تصعب من تشخيص الابيضاض النقوي الحاد، تتضمن هذه الحالات:

• نسبة الأرومات أقل من 20% مثل الآفات النقوية التكاثرية myeloproliferative syndromes (19).

• صعوبة تحديد مصدر الأرومة مثل AML مع نمط مختلط mixed phenotype

(لمفاوي-نقوي) أو أرومات من مصدر خارج نقوي (كارسينوما صغيرة الخلايا...)

• وجود عناصر السلسلة الحمراء مسيطرة في البزل (عوز B12، B9 مرافق).

• وجود أرومات نقوية مع أشكال شاذة أخرى (CML في الطور الأرومي).

يجب تمييز AML عن كل ممايلي (18,19):

• acute lymphocytic leukemia الالبيضاض اللمفاوي الحاد

• chronic myeloid leukemia الالبيضاض النقوي المزمن

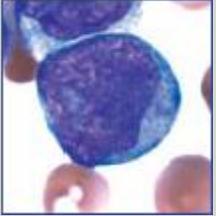
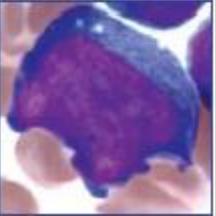
• myelofibrosis تليف النقي مع تحول نقوي

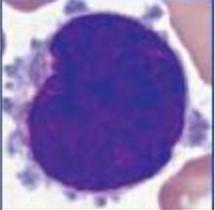
• aplastic anemia فقر الدم وفقر الدم اللاتنسجي

• lymphoma اللمفوما

• myelodysplastic syndrome عسر تصنع النقي

(1,17) **الصفات الشكلية للأرومات Morphologic Features:**

نوع الأرومة	الخصائص الشكلية	التلوين الخلوي	التمهيط المناعي
<b>Myeloblast</b> 	نواة كبيرة ذات كروماتين ناعم مع نوية واحدة مسيطرة عادة، نسبة نواة سيتوبلازما عالية، حبيبات سيتوبلازمية مجمعة في منطقة محددة	MPO+	إيجابية CD34,13,33 HLADR + ، MPO + عادة إيجابية CD117 ، CD11c،CD45
<b>Promyeloblast</b> 	الكروماتين كثيف قليلاً، نوية أو نويتان، النواة غالباً طرفية، حبيبات سيتوبلازمية غزيرة، عصيات أور بشكل حزم أحياناً	MPO+	MPO+ ، CD33، CD13، HLADR – (سلبية HLADR ترتبط عادة بدرجة النضج )
<b>Monoblast</b> 	نسبة نواة إلى سيتوبلازما صغيرة، كروماتين ناعم موزع، مع نوية مسيطرة، النواة مدورة عادة مع هيولى زرقاء غامقة تحتوي حبيبات فاتحة وفجوات شحمية	NSE+	HLADR+، CD34–، CD33+، CD13+، CD36+، CD64+
<b>Erythroblast</b> 	عادة نسبة نواة إلى سيتوبلازما عالية، نواة مدورة وكروماتين غامق، هيولى غامقة زرقاء	PAS+	غليكوفورين A+ هيموغلوبين A+ CD34–، CD71، MPO–، CD45–، CD117+

CD41+,CD61+	----	صفات شكلية متغايرة بشدة	<b>Megakaryoblast</b> 
-------------	------	-------------------------	--

### **التصنيف Classification:**

يستعمل نظامان للتصنيف في الالبيضاض النقوي الحاد. الأول هو التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني FAB، واستبدل مؤخراً بتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO (20,21).

### **تصنيف French-American-British FAB:**

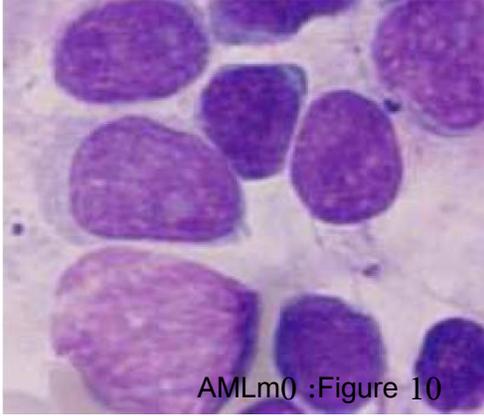
ظهر تصنيف FAB لأول مرة في فترة السبعينات من مجموعة من العلماء من الدول المذكورة سابقاً (20).

صنف AML إلى تحت أصناف (M0-M7) subtypes، يعتمد هذا التصنيف على مصدر الخلية التي يشتق منها نوع الالبيضاض وكذلك على درجة النضج لهذه الخلايا وعلى نسبة أرومات  $\leq 30\%$  في بذل النقي أو الدم المحيطي وتكشف هذه الصفات تحت المجهر وبعد إجراء التلوينات الخلوية الكيميائية (ملحق 3) (20).

يشرح كذلك هذا التصنيف بعض الصفات السريرية المرتبطة ببعض الأنواع مثل خطر النزف المرتبط بـ M3 (الالبيضاض الحاد بالسليفات النقية) (20).

## • AMLM0 الالبيضاض النقوي الحاد دون تمايز:

### M0 Acute myeloblastic leukemia with minimally differentiated



AMLm0 :Figure 10

يشكل حوالي 5-10% من كل مرضى AML، تبدي الصيغة فرط كريات بيض في 40% من الحالات، نقص كريات بيض في 50%.

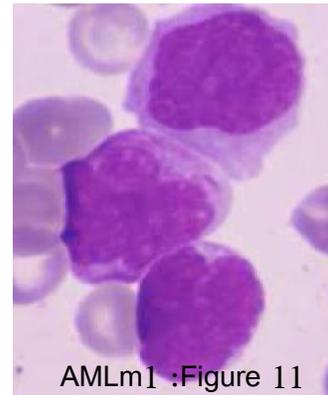
يوضع التشخيص إذا كان هناك أقل من 3% من الأرومات النقوية إيجابية البيروكسيداز النقوية وأسود السودان، وتبدي إيجابية في

التميط المناعي لـ CD13، CD14، CD15، CD33، CD34 وسلبية الواسمات لسلسلة T، B (CD3، CD10، CD19، CD5) (22). يبدي بزل النقي فرط خلوية في كل المرضى ويحوي عدد كبير من الأرومات (Figure 10)، الأرومات صغيرة إلى متوسطة، مدورة مع نواة غير مركزية، النواة مسطحة وأحياناً مفصصة مع كروماتين ناعم وبعض النويات الواضحة، الهولى تكون فاتحة اللون زرقاء دون وجود حبيبات أو وجود لعصيات أور (20).

## • AMLM1 الالبيضاض النقوي الحاد دون وجود نضج:

### M1 Acute myeloblastic leukemia without maturation

يشكل حوالي 15% من حالات AML، يلاحظ وجوده في كل الفئات العمرية مع وجود ذروة في الأطفال أقل من سنة. تكون الكريات البيض في حوالي 50% من المرضى مزداة عند التشخيص. الخلايا المسيطرة هي أرومات نقوية سيئة التمايز poorly differentiated مع نواة ذات كروماتين ناعم finely



AMLm1 :Figure 11

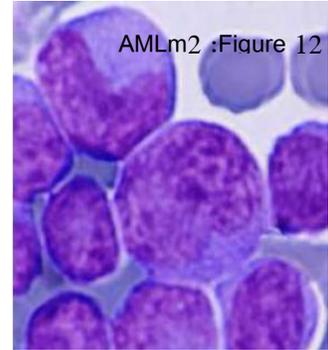
ونوية مسيطرة prominent، توجد عصيات أور في حوالي 50% من حالات M1، وقد تشبه الأرومات في هذا النمط أحياناً الأرومة اللمفاوية من النمط L2 (Figure 11) (20,22).

البيروكسيداز النقية وأسود السودان إيجابيان في أكثر من 3% من الأرومات، يملك 50% من المرضى تنميط مناعي إيجابي للواسمات CD13، CD14، CD33، CD34 ويتشابه مع M0 بالتظاهرات السريرية (22).

### • AMLM2 الابيضاض النقوي الحاد مع نضج:

#### M2 Acute myeloblastic leukemia with maturation

يعتبر النمط الأشيع مع نسبة 25% من الحالات. تشابه أعراضه السريرية أعراض M1. فرط كريات بيض في 50% من المرضى مع وجود أوضح للأرومات في الدم المحيطي، يكون نقص العدلات مميزاً في هذا النمط. يكون النقي مفرط الخلوية hypercellular، الخلايا الوحيدة أقل من 20% مما

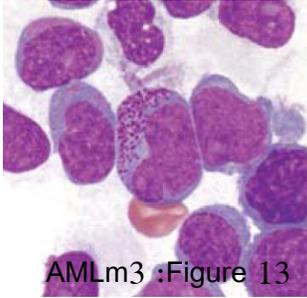


يتميز M2 عن M4 (20). يلاحظ في بعض الحالات فرط في الأيوزينات، التلويينات الخلوية الكيميائية مشابهة لـ M1، تنميط مناعي إيجابي لـ CD13، CD15 (22). يتميز M2 بالشذوذ الصبغي t(8,21). تبدي العدلات تفصصاً شاذاً وتشاهد فيه عصيات أور (Figure 12).

## • AMLM3 الالبيضاض النقوي الحاد بالسليفات النقية APL:

### M3 Acute promyelocytic leukemia (APL)

يصيب البالغين صغار السن، العمر الوسطي للبقيا هو 18 شهر، يميزه وجود t(15,17) في 95% من الحالات بسبب وجود طفرة جينية (PML RAR- $\alpha$ )، الأرومات من نمط سليفة النقية وتكون كبيرة ذات نواة غير منتظمة irregular مفصصة مع نوية لكل فص عادة، الهيولى ممتلئة بحبيبات كبيرة زهرية فاتحة، حمراء أو بنفسجية، عصيات أور بشكل حزمي. إن محتويات هذه الحبيبات هي غالباً المسؤولة عن حدوث التخثر المنتشر داخل



AMLm3 :Figure 13

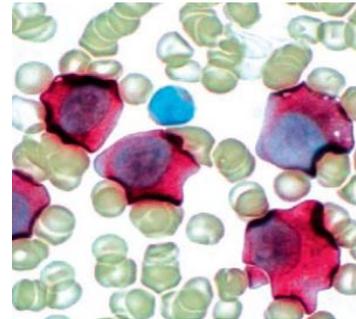
الأوعية DIC بسبب احتوائها على عوامل تخثر وهو الاختلاط الأخطر لـ M3 (Figure 13) (23).

خفف اكتشاف ATRA (all-trans-retinoic acid) بشكل كبير من نسبة الوفيات. تكون التلوينات الكيميائية إيجابية بشدة، الاستراز غير النوعية إيجابية خفيفة. التتميط المناعي إيجابي لـ CD13، CD15، CD33، وسلبية HLADR وسلبية CD34 (22).

## • AMLM4 الالبيضاض النقوي الوحيد الحاد AMML:

### M4 Acute myelomonocytic leukemia (AMML)

يتم تمييزه عن M3، M2، M1 بوجود زيادة في مستعمرة الأرومات الوحيدية monocytic Cells في نقي العظم والدم المحيطي أو كليهما. يتميز بفرط تصنع اللثة Gingival والنزف اللثوي. تكون الكريات البيض عادة مرتفعة على حساب سلسلة الوحيدات ويشاهد فقر الدم ونقص الصفيحات غالباً في معظم الحالات. التلوينات



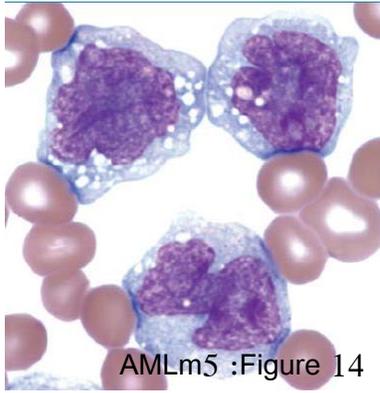
تلوين استراز غير نوعي

الخلوية تبدي إيجابية أسود السودان والبيروكسيداز مع إيجابية الأستراز النوعية وغير النوعية (20).

تبدي بعض حالات M4 فرطاً كبيراً في الأيوزينات وتصنف هذه الحالة من الحالات ذات الإنذار الجيد AMLM4e0. الشذوذ الصبغي الغالب يكون inv16 والتميط المناعي المميز إيجابية CD14، CD11b، CD33، CD13 (22).

### • **AMLm5 الابيضاض الوحيدى الحاد:**

#### **M5 Acute monoblastic leukemia (AMoL)**



AMLm5 :Figure 14

التظاهرات السريرية الشائعة هي الضعف العام، النزف وطفح حمامي منتشر erythematous skin rash. هناك نسبة عالية لحدوث ارتشاح خارج نقوي extramedullary في الرئة، الكولون، السحايا، الغدد اللمفاوية، الحنجرة والمثانة مع حدوث فرط تصنع اللثة (Figure 14).

إن مفتاح التشخيص في M5 هو أن تكون 80% أو أكثر من كل الخلايا غير الحمراء في النقي هي خلايا وحيدية. التلوينات الخلوية إيجابية للأستراز غير النوعية وسلبية PAS، أسود السودان والبيروكسيد النقية إيجابية ضعيفة متوزعة في الأرومات. التتميط المناعي إيجابية CD14، CD11b وهناك ترابط قوي بين M5، M4 وحذف المنطقة 23 من الذراع الطويل للصبغي 11 del(11q23) (22).

### • **AMLm6 الابيضاض الحاد بالأرومات الحمر:**

#### **M6 "Erythroleukemia"**

يشكل حوالي 5% من الابيضاض النقي الحاد AML. تم وصف نوعين لهذا الابيضاض:

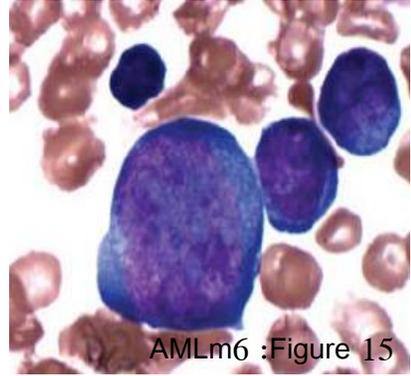
1. النمط ذو الأرومات الحمر/النقوية المشترك.

2. النمط ذو الأرومات الحمر الصافي.

أولاً: في النمط الأول تكون نسبة الحمر أكثر من 50% من نسبة الخلايا المنواة في النقي وتكون مظاهر خلل التنسج واضحة في السلسلة الحمراء (Figure 15) (20).

ثانياً: في النمط الثاني تكون نسبة الأرومات الحمر Pronormoblast أكثر من 80% من كامل الخلايا المنواة في النقي، تتصف أحياناً بوجود فجوات في هيولى الخلايا الأرومية حول النواة ويجب تمييزها عن الفجوات المشاهدة في خلايا لمفوما بوركت.

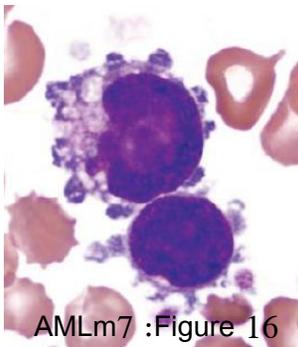
لاتأخذ الأرومات الحمر التعبير المستضدي نفسه للأرومات النقوية وتكون سلبية البيروكسيداز، وقد تكون



إيجابية CD117 و CD13 و CD33 و Anti-MPO وإيجابية هيموغلوبين A والغليكوفورين. وتملك عادة الشذوذات الصبغية نفسها المرافقة لخلل تنسج النقي MDS (22).

### • AMLM7 الابيضاض الحاد بأرومات النواءات:

#### M7 Acute megakaryoblastic leukemia (AMkL)



يشكل حوالي 5% من AML، تكون نسبة الأرومات في النقي أكثر من 20% نصفها على الأقل من سلسلة الأرومات، تتظاهر بتليف نقوي وارتشاح الدم المحيطي بالأرومات مع فرط كريات بيض وغياب ضخامة الطحال. تترافق مع مظاهر خلل تنسج على مستوى سلسلة النواءات (24). تتميز الأرومات بتنميط مناعي

خاص تفرقها عن الأرومات النقوية بإيجابية CD41، CD61 وتكون الأرومات متوسطة إلى كبيرة الحجم مع هيولى غير محببة غالباً، النواة مدورة غير منتظمة مع كروماتين

ناعم وتحوي نوية إلى 3 نويات وتكون الخلية من طبيعة أسسة Basophilic ( Figure 16). تكون سلبية للتلوينات الخلوية الكيماوية، تترافق عند الأطفال مع الشذوذ الصبغي t(1,22) ومتلازمة داون (تثلث 21)، وعند الكبار تحدث بشكل أكبر لدى مرضى MDS أو الآفات النقوية التكاثرية ووجود علاج كيماوي سابق (22).

### **تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO World Health Organization:**

قامت منظمة الصحة العالمية بتعديل التصنيف القديم وصنفت AML بناء على مجموع الصفات الشكلية، التمثيط المناعي، الشذوذات الصبغية والتلوينات الخلوية. وضع هذا التصنيف بهدف تحديد كافة جوانب هذا المرض ريثما يتم تحديد كامل التغيرات الجزيئية واكتشاف علاجات هدفية جديدة. غيرت WHO نسبة الأرومات من 30% إلى 20% أو أكثر في الدم أو النقي مما ميزه عن التصنيف السابق بالإضافة إلى أن تقنيات كشف الشذوذات الصبغية سمحت بتشخيص AML مع بعض الشذوذات دون النظر لنسبة الأرومات (ملحق 3) (21).

هناك أربع مجموعات رئيسية في هذا التصنيف:

- AML مع شذوذات صبغية متكررة recurrent genetic abnormalities 11%.
- AML مع تغيرات خلل تنسج نقي myelodysplasia-related changes 7%.
- AML المرتبط بالعلاج Therapy-related 2%.
- AML غير المصنف مع المجموعات السابقة not otherwise specified 81%.
- ويضاف لها الساركوما النقوية Myeloid sarcoma (21).

## أولاً: AML مع شذوذات صبغية متكررة:

يتضمن الشذوذات الصبغية التالية (21):

- AML مع التبادل الصبغي (8,21) runx1–runx1t1:(8,21) t(8,21)(q22;q22)
  - AML مع الانقلاب الصبغي 16 أو التبادل (16,16) : inv(16)(p13;q23) or t(16,16) cbfb–myh11
  - AML مع التبادل الصبغي (15,17) pml–rara : t(15,17)(q24;q21)
  - AML مع التبادل الصبغي (9,11) : mllt3–mll t(9,11)(p22;q23)
  - AML مع التبادل الصبغي (6,9) : dex–nup214 t(6,9)(p23;q34)
  - AML مع الانقلاب الصبغي 3 : rpn1–evi1 : inv(3)(q21;q26) or t(3,3)
  - AML مع التبادل الصبغي (1,22) : rbm15–mkl1 t(1,22)(p13;q13)
- وأضيف عليها لاحقاً ضمن تعديل التصنيف وبشكل مؤقت حتى استكمال كافة الدراسات:
- AML مع الطفرة NPM1
  - AML مع الطفرة CEBPA

وستناقش هذه الحالات وغيرها في قسم دراسة الشذوذات الصبغية.

## ثانياً: AML مع تغيرات خلل تنسج النقي:

وهو بالتعريف ابيضاض نقوي حاد مع 20% أرومات دون قصة سابقة لعلاج كيميائي لمرض سابق مع واحد أو أكثر ممايلي (25):

- AML متحول من خلل تنسج نقي MDS (AML ثانوي).
- AML مع إحدى الشذوذات الصبغية (monosomy 5, deletion 5q, ) (monosomy 7, deletion 7q).

- AML مع تبدلات خلل تنسج في واحدة أو أكثر من سلاسل تنسج النقي.
- يكون لدى هؤلاء المرضى استجابة سيئة للعلاج عادة وبالتالي انذار أسوأ.

### ثالثاً: AML المرتبط بالعلاج:

يوضع التشخيص عند مريض لديه شروط تشخيص AML مع تعرض سابق لعلاج كيميائي و/أو علاج شعاعي، وهو يشكل 1-2% من مرضى AML. يرتبط بالمرض الأساسي المعالج مثل لمفوما هودجكن، لمفوما لا هودجكن، كارسينوما، التهاب مفاصل رثياني زراعة أعضاء، علاج خلل تنسج النقي أو آفة نقوية تكاثرية، نوعية العلاج، مدة التعرض والجرعة. يمكن أن يحدث في كل الأعمار مع ذروة في عمر 60 سنة. من أهم العوامل المؤهبة (21):

- العوامل المؤهبة Alkylating agents
- مثبطات التوبوايزوميراز 2 Topoisomerase II inhibitors
- مضادات الاستقلاب Antimetabolites
- مضادات التوبولين Antitubulin agents
- العلاج الشعاعي Ionizing radiation therapy

### رابعاً: AML غير المصنف مع التصنيفات السابقة:

تشمل حالات تتضمنها تصنيف FAB القديم وقد نوقشت سابقاً (20,24).

### خامساً: الساركوما النقوية Myeloid Sarcoma:

يشخص أقل من 1% من المرضى بإصابة خارج نقوية بشكل مسيطر. قد تظهر هذه الإصابة بشكل متزامن مع الإصابة في نقي العظم وقد تظهر بعد نكس الإصابة النقوية وعندها تظهر على شكل إصابة جلدية أو لثوية نتيجة الارتشاح بالأرومات النقوية وغالباً عند سيطرة الأرومات الوحيدة على الابيضاض الحاد AMLM4، AMLM5 (26).

تتضمن أماكن إصابة الساركوما النقوية المعزولة الشائعة: نقي العظم، السمحاق، الأنسجة الرخوة، العقد اللمفية وأقل شيوعاً في الحجاج، الأمعاء، المنصف، المنطقة فوق الجافية، الحالب والمبيض.

يتضمن التشخيص التفريقي الارتشاح خارج النقوي في الطور الأرومي لـ CML والتحول النقوي من آفة نقوية تكاثرية خاصة التليف النقوي البدئي. تكون المقاربة العلاجية لهؤلاء المرضى هي نفسها لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد في كلتا حالتى الإصابة بالساركوما المترافقة مع إصابة النقي أو بدونها (26).

## الفصل الثاني

### الاضطرابات الصبغية والعوامل الإنذارية في الابيضاض النقوي الحاد

#### Cytogenetics Abnormalities and Prognosis Factors in AML

##### مقدمة عامة:

يعتبر تحليل النمط النووي Karyotype والبحث عن الشذوذات الصبغية مفتاحاً هاماً لتقييم كل مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص DE Novo AML. تملك الخلايا الورمية لدى معظم مرضى AML شذوذات صبغية غير عشوائية - Non-Random، تكون الشذوذات الصبغية في بعض الحالات فريدة من نوعها ومميزة لهذه الحالات وتتصف بصفات شكلية وسريرية مرتبطة بها (27).

لذلك قامت منظمة الصحة العالمية WHO عام 2008 باعتماد تصنيف جديد بناء على الشذوذات الصبغية والطفرات الجينية نظراً لأهميتها الكبيرة على المستوى الإنذاري والعلاجي عند مرضى AML (21).

##### تعريف علمية General Definitions:

سوف يتم استخدام المصطلحات التالية في هذا القسم (28):

##### **الإزفاء (التبادل الصبغي) (t) Translocation:**

تحدث هذه العملية بتبادل يحدث على الأقل بين صبغيين مختلفين، مع انتقال في المادة الجينية الوراثية. الإزفاء التبادلي يحدث بين صبغيين على الأقل دون حدوث خسارة مهمة في المادة الوراثية بين الصبغيين Reciprocal translocation من الأمثلة على هذا التبادل صبغي فيلادلفيا (q34,q11) t(9,22) (28,29).

## الخبين (الحذف الصبغي) (Deletion (del):

يحدث ضياع في المادة الصبغية، ومن أنواعه الحذف من نهايات الصبغي أو حذف خلالي أو حذف بعض النيكلوتيدات من الصبغي ويشاهد لدى الأطفال الذين يعانون من تشوهات جسمية. من الأمثلة عليه متلازمة حذف الذراع الطويل للصبغي الخامس del5 المشاهدة في متلازمة عسر تصنع النقي MDS (28,29).

## الانقلاب الصبغي (Inversion (inv):

يحدث في الصبغي نفسه حيث يتم تبادل قطعتين من نفس الصبغي مع دوران حوالي 180° ضمن الصبغي ذاته فيتغير ترتيب المورثات وقد يأخذ الصبغي الشكل الحلقي وقد يحدث فقد للمورثات وكمثال انقلاب الصبغي 16 (inv16) (28,29).

## الصبغي الأحادي (Monosomy):

يحدث ضياع في كامل الصبغي، ومن المعروف أن الصبغيات البشرية تكون مزدوجة مما يؤدي إلى ضياع مهم في المادة الوراثية وكمثال أحادية الصبغي 7 (Monosomy 7).

## إعادة ترتيب المورثات (Rearrange):

هنا يحدث فقد إعادة ترتيب وتغيير للمورثات على سطح الصبغي نفسه مما يؤدي إلى تغيير التعبير المورثي للصبغي (28,29).

## الشذوذات الصبغية عند مرضى AML:

وجد باستخدام التقنيات الحديثة للكشف عن الشذوذات الصبغية أن حوالي 50-60% من مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديثي التشخيص لديهم شذوذ في الصيغة الصبغية وكانت نتائج الشذوذات الصبغية كمايلي (30):

- نمط نووي طبيعي 41% Normal Karyotype

- T(15,17) و أشكاله 13%
- تثلث الصبغي الثامن Trisomy 8 10%
- T(8,21) و أشكاله 7%
- إعادة ترتيب مورثات الذراع الطويل للصبغي 11 (11q) 6%
- 5% Inv 16

إن تواتر اكتشاف الشذوذات الصبغية زاد بشكل ملحوظ بتطور تقنيات الكشف في بعض المخابر.

### استخدام تحليل الصبغة الصبغية لتشخيص وتصنيف AML:

يشخص AML عادة ببزل نقي وخزعة عظم باستخدام التظاهرات الشكلية، التلوينات الكيماوية، التتميط المناعي وحالياً أصبح الشذوذ الصبغي كافياً لتشخيص بعض حالات AML. إن تصنيف AML حسب WHO مهم جداً للمساعدة في اختيار العلاج المناسب وإعطاء معلومات إنذارية صحيحة ومستقبلاً المساعدة في اكتشاف علاجات هدفية جديدة تبعاً للشذوذات الصبغية والجزئية المكتشفة (21).

تشخص معظم حالات AML بوجود 20% على الأقل أرومات من مجمل الخلية في بزلة النقي ولكن وجد أن وجود بعض الشذوذات الصبغية مشخص لـ AML بغض النظر عن نسبة الأرومات وهي (21,30):

- AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA

بالإضافة إلى هذه الأنواع الثلاثة يضاف أربع أنواع أخرى لكنها تحتاج إلى 20% أو أكثر من الأرومات لتشخيص AML وتملك معايير إنذارية مهمة حسب تصنيف WHO وهي (21,30):

- AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL

- AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

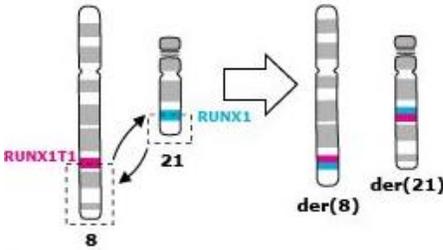
صنفت هذه الأنماط السبعة ضمن تصنيف WHO كإبيضاض نقوي حاد مع شذوذات صبغية متكررة، هذه الشذوذات تؤدي إلى ترميز بروتيني شاذ يشارك بعملية الإبيضاض لكن وجد أنها لا تكفي لتسبب الإبيضاض النقوي بحد ذاتها.

### الإبيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (8;21):

#### AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

يسمى سابقاً (eto،aml1) يحدث بنسبة 7% من البالغين المشخصين حديثاً، وهو الشذوذ الأشيع المشاهد عند الأطفال المشخصين بـ AML وهو من الأنماط الثلاثة الكافية لتشخيص الإبيضاض النقوي الحاد دون وجود نسبة أرومات 20%. نسبة حدوث هذا الإزفاء عند مرضى AMLM2 حسب FAB هو 40% و 7% عند مرضى AMLM4 (21).

**A** t(8;21)(q22;q22)



يجمع هذا الإزفاء المورثة RUNX1T1 من الصبغي 8 مع المورثة RUNX1 في الصبغي 21، في الحالة الطبيعية ترتبط المورثة RUNX1 مع المورثة CBFβ في الصبغي 16 لتشكيل بروتين مهم جداً في عملية التصنيع لكافة السلاسل في نقي العظم،

يؤدي إلغاء هذه الارتباط إلى زيادة عمر الخلايا الأرومية وعدم وصولها إلى مرحلة النضج، ويتدخل هذا البروتين أيضاً في سبيل ترميز IL3، GM-CSF، CSF1، والبيروكسيداز النقية وإعطاء الصفات الشكلية للأرومات (21,29):

- أرومة ذات نوية واحدة مستقلة.
- الهويلى غالباً ذات لون أسسي فاتح مع حبيبات صغيرة زهرية اللون.

- النقويات Myelocyte وخليفات النقي Metamyelocyte كبيرة الحجم خالية من الحبيبات.
- عصيات أور غالباً سهلة التعرف وتتجمع في خلية واحدة غالباً.
- فرط الأيوزينات شائع عادة.

يصعب الكشف أحياناً عن هذا التبادل في بعض الأرومات عندها يكشف التبادل الجيني الجزيئي بواسطة FISH (fluorescence in situ hybridization) أو PCR (polymerase chain reaction). يعتبر إنذار AML مع هذا التبادل جيداً عند البالغين ولكن وجوده عند الأطفال يحمل انذاراً سيئاً. متوسط العمر عند البالغين هو 25-30 سنة (29).

تكون نسبة تحقيق الهدأة الكاملة عالية عند هؤلاء المرضى باستخدام معالجة كيميائية جيدة وقد تصل نسبة البقيا إلى أكثر من سنتين، زمن النكس غير معروف حالياً. إن تحقيق نتيجة PCR سلبية للشذوذ الجيني المسؤول عن الابيضاض يفترض الشفاء عند المرضى المصابين بالابيضاض.

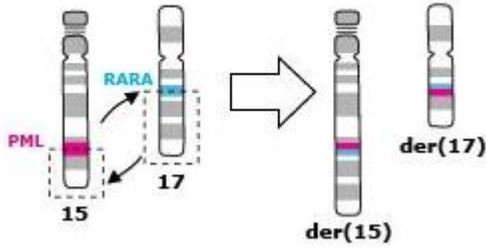
### الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (15,17) أو الابيضاض بالسليفات النقوية APL:

#### APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA

يسمى حسب تصنيف FAB بـ AMLM3، يشاهد هذا التبادل في 13% من المرضى حديثي التشخيص وهو موجه بشكل نوعي للابيضاض بالسليفات Promyeloblast وهو غير موجود بأي نوع آخر من أنواع اللوكيميا أو الأورام الصلبة، ويشاهد بشكل نادر جداً في بعض أشكال CML الذي يطور هجمة أرومية Blast crisis بالسليفات، وهو كذلك من الأنواع التي يكفي فيها اكتشاف هذا الشذوذ الصبغي بغض النظر عن نسبة الأرومات. يحدث التبادل الصبغي بين مورثة PML على الصبغي 15 ومورثة مستقبل ألفا ريتينويد أسيد RAR $\alpha$  alpha retinoic acid receptor gene على الصبغي 17 في معظم المرضى. يلعب البروتين الناتج عن هذا التبادل دوراً كبيراً في تأخير نضج السليفات

النقوية وتمايزها ويمكن عكس هذا التأثير حالياً باستخدام الجرعات العلاجية من all-

□ t(15;17)(q24.1;q21.1)



trans retinoic acid (ATRA,

tretinoin) والذي أدى اكتشافه إلى نقلة

نوعية في علاج APL وإلى تحقيق نسب شفاء عالية لدى المرضى (29).

يعتبر APL شكلاً مميزاً من الابيضاض

النقوي الحاد ويؤدي إلى ارتشاح النقي بالسليفات النقوية وبترافق مع المظاهر السريرية والمميزة لمتلازمة التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC. يتميز بالشكل الكروي أو ثنائي النقص لنواة الأرومة مع حبيبات زهرية اللون عديدة مع تجمعات لعصيات أور بشكل حزمي (29).

يعتبر APL من الحالات الاسعافية مع نسبة وفيات باكرة كبيرة غالباً بسبب النزف وليس بسبب المرض الأساسي ذاته، ومن المهم البدء بالعلاج ب ATRA بشكل اسعافي عند الشك بوجود هذا النوع وحتى قبل وصول نتيجة التبادل الصبغي (15،17). يكون انذار المرض جيداً جداً لدى توفر ATRA والعلاج الكيماوي المرافق له، وحالياً يتم تأكيد التشخيص باستخدام تقنية PCR للطفرة PML-RAR $\alpha$  خلال 24 ساعة فقط (30).

تصيب عدة شذوذات أخرى المورثة RAR $\alpha$  دون المورثة PML مثل t(5,17) و t(11,17) وعند عدم تأكيد وجود الطفرة الأساسية باستخدام PCR يتم استخدام تقنية FISH للبحث عن الأشكال الأخرى لشذوذات RAR $\alpha$ . لا تستفيد الأشكال التي لا تحوي التبادل (15,17) من العلاج ب ATRA وتعالج هذه الأشكال المعندة باستخدام العلاج الكيماوي التقليدي وهي ذات إنذار أسوأ من APL (29,30).

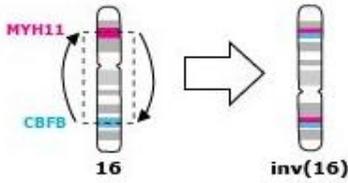
## الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 16 أو الإزفاء (16;16):

### AML with $inv(16)(p13.1;q22)$ or $t(16;16)(p13.1;q22)$ ; CBF $\beta$ -MYH11

ويشاهد في حوالي 7% من البالغين حديثي التشخيص وكان يسمى سابقاً AMLM4E0 أو AMML. يتم تشخيص المرض بناء على هذا الشذوذ أيضاً دون العودة لنسبة الأرومات في النقي أو الدم المحيطي (29,30).

يعكس عادة AML مع الانقلاب الصبغي 16 تكاثر غير سوي للخلايا الوحيدة والمحببة مع تكاثر أبوزيني غير سوي في نقي العظم. يصيب الانقلاب الموقع p13.1;q22 من

**B**  $inv(16)(p13.1q22)$



الصبغي 16 والموجود قرب نهاية الجين CBF $\beta$  الذي يرمز البروتين RUNX1/CBF $\beta$  والذي يعد منظماً هاماً للأرومة النقوية من حيث النمو والنضج والتمايز ويتدخل في عمل هذه الأرومة. ويصيب جزءاً صغيراً من الصبغي 16

والذي يرمز المورثة muscle myosin heavy chain MYH11 ويشكل اجتماع CBF $\beta$ /MYH11 بروتيناً محفزاً للنسخ الأرومي وعسر التصنع في سلسلة المحببات، كما وجد أن هذا البروتين يحفز نسخ سلسلة الأيوزينات بكافة مراحلها دون توقف في التكاثر فتوجد الأيوزينات بكافة مراحلها مرافقة للمظاهر التقليدية للابيضاض الحاد (31).

يملك المرضى المصابين بهذا الشذوذ استجابة جيدة للعلاج الكيماوي مع نسبة هواده تامة حتى 90% مع بقيا لعشر سنوات حتى 38%.

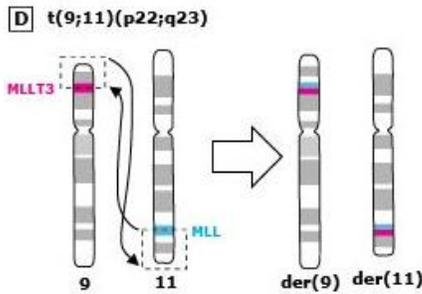
تملك الشذوذات الأخرى للصبغي 16 مظاهر مشابهة ولكن مع استجابة سيئة للعلاج ونسبة بقيا أقل (29,30).

## الابيضاض النقوي الحاد مع إعادة ترتيب مورثات الصبغي 11 (11q23):

### Rearrangements of 11q23

يشاهد في 6% من البالغين الشباب حديثي التشخيص وتقريباً 12% من الأطفال المصابين بـ AML. ويوجد بنسبة 35% من مرضى AMLM5. يتميز هذا الشذوذ الصبغي بثلاث نقاط مهمة وهي (32):

1. هناك أكثر من 100 طريقة مختلفة لحدوث إعادة ترتيب مورثات الذراع الطويل للصبغي 11 في الموقع 23.
2. تحدث هذه التبادلات الصغيرة في كلا الابيضاضين اللمفاوي والنقوي فمثلاً التبادل (4,11) معروف عند الأطفال المصابين بـ ALL لكنهم أيضاً يظهرون تنميطاً مناعياً لخلايا أرومية نقوية.
3. لا يقتصر حدوث هذا الشذوذ على عمر معين لكنه بشكل عام يفضل الشباب وصغار السن.



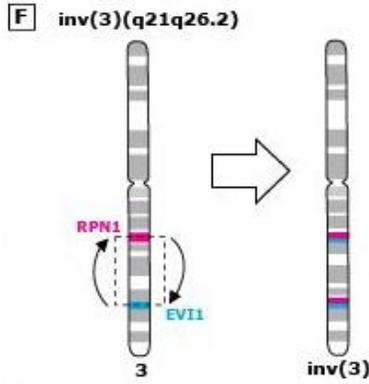
يرمز هذا الموقع 11q23 المورثة MLL (مورثة السبيل اللمفاوي النقوي المختلط)، ينظم بروتين MLL عمل DNA وهو المسؤول عن تنظيم التطور الجيني وتمايز النسيج بشكل عام، دمويًا، هو المسؤول عن تنظيم عملية تطور السبيل الدموي والسبيل اللمفاوي

ومن أشيع التبادلات المسؤولة مباشرة عن الحدثة الابيضاضية هو t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL إضافة لوجود تبادلات أخرى مسؤولة عن الابيضاض. هذا النوع من الشذوذات الصبغية يختلف انذاره بين ALL و AML حيث يحمل t(4,11) انذاراً سيئاً لدى الأطفال المصابين بـ ALL بينما يحمل t(9,11) انذاراً متوسطاً لدى مرضى AML حديثي التشخيص (29,30).

## الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 3 أو الإزفاء (3;3):

### AML with $inv(3)(q21q26.2)$ or $t(3;3)(q21;q26.2)$ ; RPN1–EVI1

يشكل حوالي 1% من حالات AML ويشاهد عند مرضى AML حديثي التشخيص



ومرضى التحول الثانوي أو الابيضاض التالي للعلاج، يترافق هذا الشذوذ مع فرط الصفائح الدموية thrombocytosis وزيادة النواتج اللانموذجية atypical megakaryocytes في نقي العظم (29,30).

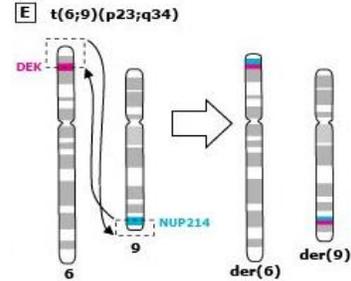
يسبب هذا الشذوذ تفعيلاً غير سوي للمورثة EVI1

بإمكان هذه المورثة أن تتدخل في سبيل تفعيل تكاثر السبيل الدموية من جهة وسبيل تثبيط تكاثر سبيل السلسلة الحمراء من جهة أخرى، وقد وجد أن تفعيل هذه المورثة موجود بنسبة ضئيلة لدى المرضى طبيعيين الصيغة الصبغية Normal Karyotype مما يقترح آلية أخرى لتفعيلها غير هذا التبادل أو الانقلاب الصبغي وتحمل عندها انذاراً سيئاً. يترافق أحياناً مع الصبغي الأحادي 7 (monosomy 7) والذي يزيد سوء الإنذار لدى مرضى AML (30).

## الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (6;9):

### AML with $t(6;9)(p23;q34)$ ; DEK–NUP214

يشاهد عند 1% من المرضى المشخصين حديثاً، يتظاهر هذا الشذوذ بفرط أسسات basophilia ونقص عناصر الدم الثلاثة pancytopenia ومظاهر خلل تنسج dysplasia.



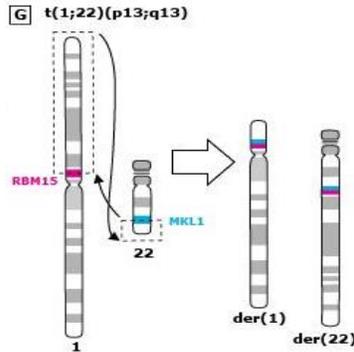
يترافق مع تمييز مناعي خاص  $HLA-$ ،  $CD45+$ ،  $CD38+$ ،  $CD33+$ ،  $CD13+$   $DR+$ (17).

يتميز بنسبة عالية من ترافقه مع الطفرة FLT3 بنسبة 71%، يؤخر البروتين الناجم عن الشذوذ عملية الانقسام النووي والنضج. يترافق عادة مع انداز سيء بالمعالجة التقليدية لـ AML (29).

### الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (1;22):

#### AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

شذوذ نادر جداً أقل من 0,5%، يحدث أكثر لدى الأطفال المصابين بـ AML، لا يشاهد في المرضى المصابين بمتلازمة داون، قد يشاهد لدى مرضى الساركوما النقوية.



يتدخل البروتين الناتج في نضج الصفائح والنواءات وتدخله في الحدثة الابيضاضية غير مفهوم بشكل كامل. يكون انداز المرضى المصابين بهذا الشذوذ متحفظ به نظراً لندرته وقلة الدراسات التي أجريت على المرضى المصابين به وهذه الدراسات وصلت إلى نتائج مختلطة للإنذار مع العلاج التقليدي (30).

### الضياع الصبغي وزيادة الصبغيات Chromosomal gain and loss:

وجد ارتباط بين هذه الشذوذات وحدوث حالات من AML، وجد حسب الدراسات أن الشذوذ الأشيع هو تثلث الصبغي 8 (trisomy 8) بنسبة 13%، حذف الصبغي 7 بنسبة 9% وحذف الصبغي 5 بنسبة 6%.

ترتبط شذوذات الصبغيين 5 و 7 غالباً بحدوث التحول الثانوي وغالباً الابيضاض المرتبط بالعلاج بالعوامل المؤكدة والعلاج الشعاعي، وتحدث هذه الشذوذات في AML بشكل

مختلط ومعقد وتأتي في سياق الصيغة الصبغية المختلطة complex karyotype (29,30).

يكون حذف الصبغي y شائعاً عند كبار السن ويكون الإنذار في هذه الحالة سيئاً والبقيا منخفضة.

### **العوامل الانذارية Prognosis Factors في الالبيضاخ النقوي الحاد:**

تكون الاستجابة على العلاج والبقيا عند مرضى AML متغايرة heterogeneous فهناك مجموعة من العوامل الانذارية المرتبطة بالمرضى نفسه وبالصفات الورمية، تم دراسة هذه العوامل عند مرضى الالبيضاخ الحاد وتتضمن العمر، الأدائية الوظيفية performance status والصيغة الصبغية وغيرها (33).

أدى التقدم الحاصل في كشف الشذوذات الصبغية والبيولوجيا الجزيئية إلى قفزة هائلة في نظرتنا نحو الالبيضاخ النقوي الحاد وأوجد ذلك تصنيفات انذارية جديدة وسيفتح الطريق نحو اكتشاف علاجات هدفية موجهة لكل نوع من هذه الشذوذات (33).

### **العوامل الانذارية السريرية Clinical Prognosis Factors:**

يصيب AML عادة كبار السن مع متوسط عمر 66 سنة ونسب وقوع تزداد بعد عمر 55 سنة. يعود الإنذار السيء عند كبار السن إلى سببين:

• مقاومة العلاج.

• الموت المرتبط بالعلاج.

وجد حالياً أن مقاومة العلاج هي الأكثر اتهاماً بفشل المعالجة عند هؤلاء المرضى. كما وجد ارتباط وثيق بين التغيرات الفيزيولوجية في أجسام المرضى كبار السن وحدوث شذوذات صبغية تسيء للإنذار لديهم. السبب الثاني يعود إلى سوء الحالة الأدائية لديهم والفشل الوظيفي العضوي المترقي (33).

استنتجت معظم الدراسات أن وجود حالة أَدائية سيئة مع عمر كبير يكفي وحده لحدوث نسبة وفيات عالية بعد العلاج الهجومي الأول، واختلفت هذه الدراسات حول تحديد الفترة العمرية لإيجاد تصنيف انذاري مرتبط بالعمر، يعود ذلك إلى وجود عوامل أخرى مرتبطة بكل مجموعة من المرضى واختلاف العرق والجنس وخلصت الدراسات إلى تحديد فئة عمرية دون عمر محدد وهي بين 60-65 سنة (33,34).

فتح وجود هذا الاختلاف الباب للبحث عن طرق انذارية أفضل من العمر وحده ويمكن الحكم باستقلاليتهما لدى تحديد انذار الالبيضاض النقوي الحاد ونوع العلاج والاستجابة عليه.

### الحالة الأَدائية الوظيفية Performance status:

أظهرت دراسات مختلفة سوء الإنذار لدى وجود حالة وظيفية سيئة حيث تعكس عادة نسبة المراضة العالية والفشل العضوي الوظيفي المترقي (34). ويستعمل لقياسها عادة مقياس كارنوفسكي Karnofsky performance status scale (ملحق 4) أو مقياس المجموعة الكندية للأورام ECOG (ملحق 5).

تستثني معظم الدراسات حالياً المرضى ذوو الحالة الأَدائية السيئة مما يحذف قسماً مهماً من المرضى من نتائج الدراسات السريرية لذلك لا يمكن الاعتماد على الحالة الأَدائية لوضع نظام انذاري جيد لمرضى AML (33,34).

### وجود مرض دموي سابق للتشخيص Antecedent hematologic disorders:

لقد تم اثبات أن وجود إصابة بخلل تنسج النقوي (MDS) أو وجود آفة نقوية تكاثرية (MPD) بشكل سابق للالبيضاض الحاد يسوء جداً للإنذار. وبالرغم من وجود ارتباط بين هذا العامل الانذاري والعمر المتقدم ووجود شذوذات صبغية مميزة له يمكن اعتباره كعامل انذاري مستقل لدى تقييم مرضى AML.

يضاف إلى ذلك وجود أي علاج سابق لـ MDS أو الآفة النقوية يسوء أكثر إلى انذار AML من ناحية وجود مقاومة للعلاج الكيماوي المقترح إعطاؤه (25).

## التعرض لعلاج كيميائي أو شعاعي سابق Therapy-related AML:

ذكر سابقاً أنه بشكل عام المرضى الذين حدث لديهم تحول ثانوي بعد التعرض لعلاج كيميائي أو شعاعي انذارهم أسوأ من المرضى حديثي التشخيص DE novo (21).

## عوامل أخرى Other factors:

تم جمع معلومات من عدة دراسات اقترحت إمكانية وضع العرق ضمن تصنيفات العوامل الانذارية. حيث وجدت هذه الدراسات أن الأفارقة الأمريكيين يملكون انذاراً أسوأ من الأمريكيين البيض بناء على نسب الهدأة والبقيا لخمس سنوات. وهذه الدراسات بحاجة لتعميق أكبر وتطبيقها على مستوى عالمي للتأكد من نتائجها (33). أشارت دراسات أخرى إلى أهمية بعض الدلائل السريرية الأخرى على تطور الابيضاض مثل ارتفاع LDH، تعداد بيض عال، تملك انذاراً أسوأ بشكل عام من عدم وجودها. كذلك وجد أن الانتشار خارج النقوي (الساركوما النقوية) تسيء أيضاً للإنذار (26).

## تحليل النمط النووي (karyotype):

Overall survival in acute myeloid leukemia

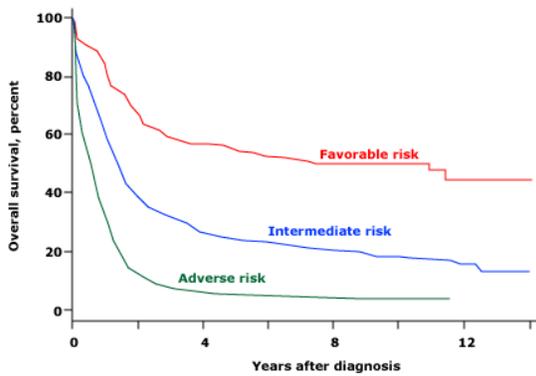


Figure 17: البقيا حسب المجموعات الانذارية:

نحو 50-60% من مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص لديهم شذوذات صبغية محددة لذلك تعتبر الصيغة الصبغية العامل الانذاري الأقوى والأهم في AML وهذا ما أثبتته الدراسات العديدة المجراة حول العالم. تسعى الدراسات حالياً إلى الربط بين الشذوذات

الصبغية وتحقيق الهدأة الكاملة، مخاطر النكس، نسبة البقيا واختيار العلاج المناسب (36). انعكست هذه الأهمية بشكل واضح في تصنيف who تبعاً للشذوذات الصبغية (Figure 17).

تم تصنيف هذه الشذوذات إلى مجموعات انذارية ثلاثة (ملحق 6) (36):

- مفصلة favorable
- متوسطة intermediate
- غير مفصلة unfavorable

وبالرغم من إجماع الدراسات حول الشذوذات الصبغية ضمن المجموعة الأولى المفضلة هناك اختلاف في تصنيف المجموعتان الأخريان (المتوسطة وغير المفضلة) (ملحق 7).

### مجموعة الإنذار الجيد (المجموعة المفضلة) **Favorable**:

وتضم 15% من حالات AML عند البالغين (36):

- الابيضاض بالسليفات النقية APL (15,17)t: يحقق نسب هواده تامة مع العلاج ب ATRA تتجاوز 90% مع نسب بقيا فوق 3 سنوات حتى 85%.
- الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (8,21): نسب هواده تامة بين 87-90% مع نسبة بقيا لخمس سنوات حتى 40-65%.
- الابيضاض النقوي الحاد مع انقلاب 16 أو ازفاء (16,16): نسب هواده مشابهة لإزفاء (8,21) مع أفضلية قليلة في النمط M4e0 من أنماط FAB.

### مجموعة الخطورة المتوسطة **Intermediate**:

وتضم القسم الأكبر من مرضى AML وهم المرضى الذين لم يحققوا شروط المجموعتين المفضلة وغير المفضلة.

وبسبب الاختلاف الكبير الحاصل بين نسب الهواده التامة والبقيا الكاملة في هذه المجموعة لذلك هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات والربط بين هذه الشذوذات والطفرات البيولوجية الجزئية. المجموعة الأكبر من المرضى الذين درسوا في هذه المجموعة هم المرضى ذوو النمط النووي الطبيعي normal karyotype (36).

- النمط النووي الطبيعي **normal karyotype**: يشكل هؤلاء المرضى ما نسبته 40-49% من مرضى AML حديثي التشخيص، وهذا ما يجعل منهم القسم الأكبر من مرضى AML حسب الدراسات المختلفة. وجدت الدراسات تبايناً كبيراً

بنسب البقيا التامة لدى هؤلاء المرضى بين 24-42% وقامت بعض هذه الدراسات بتحديد بعض الطفرات الجينية الجزئية لدى جزء من هؤلاء المرضى مما أمكن تحديد انذار مختلف لديهم. ولكن بشكل عام تحتاج هذه المجموعة لإجراء دراسات أخرى لإعادة تصنيف المرضى ضمن المجموعات الانذارية المختلفة (35,36).

- **تثلث الصبغي 8:** نسب الهوادة لدى حاملي هذا الشذوذ أيضاً متباينة بشدة بين 29-91% لذلك وضعهم ضمن مجموعة انذارية محددة مازال تحدياً للدراسات. وتصنف بعض الدراسات هؤلاء المرضى ضمن مجموعة الخطر المرتفعة (غير المفضلة) (36).

### مجموعة الخطر المرتفعة (غير المفضلة) **Unfavorable**:

يصنف حوالي 10-20% من المرضى ضمن هذه المجموعة، ويكون المرضى غالباً كباراً في السن مع إصابة دموية سابقة (تحول ثانوي) أو معالجة سابقة. تكون نسبة الهوادة التامة أقل من 60% وبقيا لخمس سنوات حوالي 10%، وبالرغم من وجود اختلافات حول الشذوذات الصبغية ضمن هذه المجموعة لكن أجمعت الدراسات حول شذوذات صبغية أكيدة وهي (35,36):

- شذوذات الصبغيان 5 و7
- شذوذات الصبغي 3
- الصيغة الصبغية المعقدة complex karyotype
- الشذوذ 11q23
- 1. شذوذات الصبغي 3 (انقلاب 3 أو ازفاء 3)  $t(3,3)$  or  $inv3$ : تتظاهر في

حوالي 1-2% من مرضى AML ونسبة هوادة تامة أقل من 50% ونسبة بقيا أقل من 10%. يستثنى من هذه الشذوذات  $t(3,5)$  الذي يصيب المرضى الشباب مع متوسط عمر 30 سنة ويحمل انذاراً جيداً مع نسبة هوادة تصل لـ 95% (36).

2. شذوذات الصبغيين 5 و7: تشاهد بنسبة 5-10% وتترافق عادة مع الصيغة الصبغية المختلطة ونادراً ما تحدث كشدوذ صبغي منفرد. تترافق غالباً مع الابيضاض الثانوي بعد MDS أو بعد المعالجة بالعوامل المؤكدة (36).

3. الصيغة الصبغية المختلطة **complex karyotype**: يختلف تعريفها بين مجموعات الدراسات الكبيرة العالمية في حين تعرفه دراسة MRC بأنه مجموع 5 شذوذات صبغية على الأقل بينما تعرفه دراسات CALGB/ECOG/SWOG بأنه 3 شذوذات أو أكثر، ولدى إجراء المقارنة تبين أن انذار المرضى يكون جيداً نسبياً في مجموعة 3 شذوذات صبغية مقارنة بمجموعة الشذوذات الخمسة. (ملحق 6) (35)

4. الشذوذ الصبغي **11q23**: يصيب المنطقة 23 من الذراع الطويل للصبغي 11 ويحدث لدى 5% من المرضى. هناك أنماط مختلفة من هذا الشذوذ مع تغير كبير بنسب الهوادة التامة والبقيا وبشكل عام يكون الإنذار سيئاً والهوادة حوالي 75% والبقيا 39% (35,36).

### دراسة الطفرات الجينية الجزيئية **Gene mutations**:

حسنت التطورات الحديثة في تقنيات كشف الطفرات بشكل كبير من فهمنا لآلية الابيضاض النقوي الحاد وانذاره وخاصة لدى المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية وفتحت آفاقاً جديدة للبحث عن علاجات هدفية لهذه الطفرات وربما علاج AML بشكل كامل مستقبلاً. إن أهمية الكشف عن هذه الطفرات دفعت منظمة الصحة العالمية إلى تعديل تصنيفها لإضافة هذه الطفرات مثل FLT3، NPM1، CEBPA، وأهمية هذه الطفرات في انذار المرض مثبتة في العديد من الدراسات (37).

### طفرة **FLT3**:

ترمز الصنف الثالث من مستقبلات التيروسين كيناز transmembrane tyrosine kinase receptor التي تتواجد بشكل طبيعي على سطح الخلايا الدموية المحرصة

لتكاثر السبل الدموية داخل نقي العظم والتي تلعب دوراً هاماً في بقيا وتمايز الخلية الجذعية الدموية (37).

وصفت أول مرة عام 1996 عند مرضى AML مع نسبة وقوع حوالي 30-40% في مرضى الدراسة تلك. تصيب الطفرة منطقة معينة من الجينة وتتواجد لدى المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية ووجدت أيضاً عند مرضى (15,17)t بنسبة 20%. توجد هذه الطفرة بنسبة 3% لدى كل مرضى AML المشخصين حديثاً وتترافق غالباً مع تعداد كريات بيض مرتفع وعند المرضى حديثي التشخيص أكثر من مرضى التحول الثانوي (37).

قورنت نسب الهوادة التامة مع المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية غير الطافرين فوجدت نسب سوء انذار أكبر لدى المرضى الطافرين مع نسب نكس أعلى، حالياً تسعى الدراسات إلى تجربة إعطاء مثبطات التيروسين كيناز 3 إضافة للعلاج الكيماوي التقليدي وهي ضمن الطور الثالث للدراسة السريرية (37).

### طفرة NPM1:

النكليوفوسمين Nucleophosmin هو بروتين نووي يملك عدة وظائف كالتكاثر الخلوي والموت المبرمج وإصلاح DNA. وعرف عنه أنه يملك خصائص مشتركة مسرطنة ومثبطة للتسرطن وذلك حسب التعبير المورثي له.

تم كشف علاقته بالابيضاض النقوي الحاد عام 2005 حيث وجدت الطفرة لدى 50% من المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية. يملك خواص سريرية محددة من ضمنها تفضيله للإناث، ارتشاح النقي الكبير بالأرومات، مستوى LDH مرتفع، تعداد بيض وصفائح مرتفعين وإيجابية شديدة للتميط المناعي CD33 وسلبية CD34 (37,38).

وجد حدوث طفرة FLT3 مشتركة مع NPM1 في 40% من المرضى وهذا يسيء للإنداز بينما وجود الطفرة NPM1 لوحدها يترافق مع انذار جيد ونسب هوادة تامة عالية لذلك تم إضافة هذه الطفرة إلى مجموعة الخطر المفضلة favorable (37,38).

## طفرة CEBPA:

يعتبر مفتاح جزيئي يتوسط نقل الإشارة المورثية في سلسلة التكاثر والتمايز النقوية نحو العدلات الناضجة. تم الكشف عن علامات طفرة هذا البروتين لدى مرضى AML في عام 2001 مع نسبة حدوث حوالي 5-10% عند مرضى AML المشخصين حديثاً طبيعياً الصيغة الصبغية (38).

تتميز بارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي، انخفاض تعداد الصفيحات وانخفاض نسبة الانتشار خارج النقوي. وبالمقارنة مع NPM1 فإن هذه الطفرة أقل ترافقاً مع طفرة FLT3 لذلك تحمل انذاراً جيداً عند تواجدها لدى المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية مع نسب بقيا أكثر من 60% وأضيفت إلى مجموعة الخطر المفضلة favorable (38).

## طفرة C-KIT:

هو بروتين مستقبل في الخلية الجذعية الدموية وطفرته تخل بعملية تنظيم تكاثر وتمايز الخلية الجذعية. وجدت عند حوالي 20-30% من مرضى AML مع الشذوذ الصبغي inv16 و t(8,21). تترافق مع ارتفاع تعداد الكريات البيض والانتشار خارج النقوي ونسب نكس عالية وبقيا منخفضة وتصنف بمجموعة الإنذار السيء (37,38).

توجد دراسات مختلفة لاكتشاف طفرات جديدة لإضافتها إلى المجموعات الانذارية السابقة لعلها تفتح الطريق أمام اكتشاف وتنظيم علاج الابيضاض النقوي الحاد (38).

## الفصل الثالث

### علاج الابيضاض النقوي الحاد AML Treatments

#### مقاييس عامة والعلاج الداعم:

يوجد تحسن ملحوظ في نسب البقيا عند مرضى AML، تأتي النسبة الأكبر المهددة للحياة عند المرضى من اختلاطات المرض وليس من المرض بحد ذاته.

- **فرط الكريات البيض:** يسيء ارتفاع التعداد للإنذار، وتعرف بأنها تعداد كريات بيض و/أو أرومات فوق  $10^9 \times 100$  /ل وهي تعطي خطورة كبيرة للموت المبكر ولا توجد دراسات كثيرة حول فائدة إجراء فصادة الكريات البيض من حيث البقيا لكنه يبقى اجراءً آمناً وضرورياً عند هؤلاء المرضى ويعتبر مضاد استطباب في الابيضاض الحاد بسليفات النقي لزيادة خطورة الخثار (39,40).
- **الوقاية من متلازمة الانحلال الورمي Tumor lysis:** تحدث بعد العلاج الهجومي بنسبة أكبر من حدوثها بسبب فرط البيض وحده. يجب متابعة إعطاء الاماهة ومقلونات البول مع مراقبة البولة والشوارد والصادر البولي. ارتفاع البوتاسيوم المرافق له نتائج خطيرة ومميتة على حياة المريض، ينصح بإعطاء اليورات اوكسيداز rasburicase الذي يعكس بسرعة فرط اليوريا عند مرضى فرط الكريات البيض أو القصور الكلوي (39,40).
- **نقل الكريات الحمر Transfusion:** لا توجد دراسات حول أهمية نقل الكريات الحمر بشكل روتيني لمرضى AML وبشكل عام تنقل وحدات الكريات الحمر حسب الحاجة إليها مع الانتباه لموضوع زرع النقي المستقبلي (39,40).
- **نقل الصفائح:** تنقل تحت مستوى  $10^9 \times 10$  /ل إلا في حال وجود عوامل خطورة أخرى والتي تتضمن الانتانات، استخدام الصادات أو مرض دموي ثانوي، يجب

إبقاء الصفيحات عندها فوق مستوى 20 ألف وعند وجود نزف فعال، وفوق 50 ألف عند مرض APL (39,40).

• **العلاج الوقائي بالصادات ومضادات الفطور:** لا يوجد حالياً أي اثبات حول فعالية المعالجة الوقائية بالصادات ومضادات الفطور دون وجود مصدر انتاني أو حرارة مجهولة السبب حققت شروط حمى نقص العدلات، وتبقى المعالجة غير منسوح بها إلا بوجود حاجة لها. يجب إعطاء المريض النصائح اللازمة لإبعاد خطر الانتانات الانتهازية مع فحصه بشكل روتيني للبحث عن مصادر الانتان لديه (39,40).

• **استخدام عوامل النمو G-CSF:** قامت دراسات كبيرة وعديدة بدراسة فعالية استخدام G-CSF عند مرضى AML ودورها في حدوث النكس أو تحريض الخلايا الأرومية وخلصت الدراسات رغم اختلافها أن عوامل النمو لا تتدخل في شفاء حمى نقص العدلات إنما تخفف فترة الاستشفاء ولم تستطع هذه الدراسات أن تثبت دور عوامل النمو في تحريض الأرومات أو عدمه ومازال استخدامها غير منسوح به بشكل روتيني بعد العلاج الهجومي induction لكن بعض الدراسات نصحت بإعطائه بعد العلاج التكميلي consolidation حيث خفف فترة الاستشفاء والحاجة للصادات (39,40).

### علاج مرضى AML اليافعين Young Adults:

تكون فائدة العلاج الكيماوي أعلى لدى هؤلاء المرضى نظراً لقدرة أجسامهم على تحمل العلاج جيداً ويقسم هذا العلاج إلى قسمين (39):

- العلاج الهجومي لتحقيق الهدأة الكاملة induction.
- العلاج التعزيزي أو التكميلي للمحافظة على الهدأة consolidation.

## أولاً: العلاج الهجومي Induction therapy:

يهدف هذا العلاج إلى إحداث الهدأة الكاملة complete remission واستعادة الوظيفة الطبيعية لنقي العظم، العلاج الكيماوي المشترك Combination chemotherapy هو حالياً الخط الأول للمعالجة عند مرضى AML (39).

تتضمن خيارات المعالجة الجرعة العادية أو العالية standard or high dose من سيتارابين Cytarabine بالمشاركة مع أحد مركبات الانتراسيكلين anthracycline، يتطلب تحقيق الهدأة الكاملة غالباً شوطاً هجوماً واحداً، يحتاج ربع أو ثلث المرضى إلى إعادة الشوط الهجومي. يعتبر حالياً إعطاء شوطين هجوميين للحصول على الهدأة الكاملة هو المستخدم بشكل روتيني في أوروبا. يحمل إعطاء الجرعة العالية من سيتوزار high dose cytarabine (HDAC) مخاطر سمية أعلى دون دليل واضح على أفضليته عن الجرعة المعيارية العادية (39).

## الشوط العلاجي Standard dose cytarabine plus an anthracycline :(7+3)

هو الشوط الأشيع المستخدم لعلاج مرضى AML حيث يجمع بين 100-200 مع/م<sup>2</sup> سيتارابين تسريباً وريدياً مستمراً لـ 7 أيام مع انتراسيكلين لـ 3 أيام. (ملحق 8) (39,40).

- اختيار انتراسيكلين anthracycline: الدواء الأكثر استخداماً في هذه الزمرة هو دونوريسين daunorubicin لكن استخدام أدوية أخرى مثل دكسوريسين doxorubicin، ايداريسين idarubicin أو ميتاكزانترون mitoxantron. ولكن أثبتت الدراسات أفضلية استخدام دونوريسين من حيث نسب الهدأة الكاملة واختلاطات سمية أقل (39,40).

- **جرعة دونوريسين daunorubicin**: تم إجراء مقارنة بين جرعة 45مغ/م<sup>2</sup> وجرعة 90-60 مع/م<sup>2</sup>، وجدت الدراسات أن استخدام الجرعات العالية (60-90 مغ/م<sup>2</sup>) تحمل فعالية أكثر دون زيادة مهمة في نسبة السمية والاختلاطات.
- **إضافة دواء ثالث**: وجدت الدراسات إمكانية إضافة دواء ثالث للشروط التقليدي دون أن تجد تحسناً مهماً في نسبة الهدأة الكاملة أو البقيا مع ارتفاع نسب سمية الجرعة واختلاطاتها (39,40).

### ثانياً: العلاج بعد الهدأة Postremission:

من المهم جداً البدء بإعطاء علاج تعزيزي أو تكميلي بعد الانتهاء من العلاج الهجومي لتعزير نسبة الهدأة الكاملة والبقيا الكلية وتأخير النكس مع أقل نسبة سمية ممكنة، وبالإمكان تحقيق ذلك إما بالعلاج الكيماوي أو بزرع النقي.

حاولت العديد من الدراسات إيجاد العلاج الكيماوي الأفضل لهذه المرحلة وخلصت معظمها إلى إعطاء شوتين إلى أربعة أشواط من جرعة عالية من السيتوزار HDAC 3 غ/م<sup>2</sup> وبعض الدراسات أدخلت ايداروبسين أو دواء آخر دون تأثير على نسب البقيا مع زيادة الوفيات الناجمة عن السمية (39,40).

### ثالثاً: علاج الصيانة Maintenance:

لايوجد أي دليل حول فائدة إعطاء هذا العلاج عند مرضى AML وعدم فائدته في زيادة نسبة البقيا الكاملة، ولكن أثبت وجود فائدة فب الابيضاض الحاد بالسليفات النقية APL.

### علاج مريضات AML الحوامل:

يجب علاج هذا المرض بالاشتراك مع طبيب النسائية والحامل المريضة حيث يحمل إعطاء العلاج الكيماوي في الثلث الأول من الحمل مخاطر كبيرة لتشوّه الأجنة ويجب

تجنبه ما أمكن. يجب مناقشة خيار إنهاء الحمل مع الأم وفي حال الرفض يجب البدء بالعلاج الكيماوي مع شرح المخاطر المحتملة على الجنين، بينما يحمل العلاج الكيماوي في الثلثين الثاني والثالث خطر الولادة المبكرة، الإجهاض ونقص النمو داخل الرحم وبالإمكان مبادعة الجرعات في حال رفض الأم إنهاء الحمل. يعطى ATRA لمرضى APL في الثلثين الثاني والثالث (39,40).

### علاج الابيضاض النقوي الحاد خارج النقي (الساركوما النقوية):

يصيب AML مواضع خارج نقوية مثل الجلد واللثة وتشاهد في الابيضاض النقوي الوحيدى وقد تشاهد هذه الإصابة بشكل بدئي دون أي دليل على إصابة نقوية أو بالتزامن معها.

يعالج المرضى المصابين بالساركوما النقوية بمعالجة كيماوية مشابهة للعلاج عند الإصابة النقوية وتترك المعالجة الشعاعية والجراحية للمرضى غير المستجيبين على العلاج الكيماوي أو عند عدم تحمله (40).

### علاج الإصابة النقوية للجهاز العصبي المركزي:

تعد هذه الإصابة نادرة وتقدر بنسبة 0-5% ويزداد خطرهما عند وجود فرط كريات بيض أو إصابة السلسلة الوحيدية. عند وجود هذه الإصابة يتم استخدام العلاج بحقن المواد الكيماوية داخل السائل الدماغي الشوكي (نظام الحقن الثلاثي) 3 مرات أسبوعياً حتى سلبية تحليل السائل ويستمر الحقن مع العلاج التعزيزي consolidation (40).

### علاج الابيضاض الحاد بالسليفات النقوية APL:

عادة يتم البدء بـ ATRA بشكل اسعافي حتى قبل التأكد من التشخيص بشكل كامل وذلك لدى الشك بوجود الابيضاض. يعطى معه عادة ايداريسين idarubicin لأربع جرعات

كل يومين ويستخدم كعلاج مخفف لفرط الأرومات أو الكريات البيض ولزيادة مدة الهوادة الكاملة والبقيا. (ملحق 9)

يجب معالجة مظاهر DIC المحتملة ورفع الصفائح فوق 50000 وإعطاء البلازما المجمدة الطازجة لجعل أرقام PT، PTT والفيبرينوجين طبيعية ما أمكن علماً أن مظاهر DIC تتراجع بشكل ملحوظ بعد البدء بالعلاج بـ ATRA (40).

بالإمكان استخدام ثلاثي أكسيد الزرنيخ (ATO) Arsenic trioxide في العلاج الهجومي البدئي لكن وجدت الدراسات وجود أفضلية لـ ATRA مع العلاج الكيماوي في تحقيق نسب هواده وبقيا أفضل، ويترك خيار المعالجة به عند فشل المعالجة بـ ATRA أو عند عدم تحمل الدواء. يتابع بالعلاج التعزيزي بعد تحقيق الهدأة ووجدت الدراسات إمكانية استخدام عدة خطوط علاجية وإضافة ATO أو ATRA حسن البقايا لدى هؤلاء المرضى بشكل كبير (39,40).

**متلازمة ATRA (Differentiation syndrome):** وهي متلازمة خطيرة ومهددة للحياة تحدث لدى 25% من المرضى المعالجين بـ ATRA خلال 2-21 يوماً من بدء العلاج وعند المرضى الذين لديهم فرط في الكريات البيض لحظة التشخيص وتتميز بارتشاح سائل داخل الرئة وينتهم بها جزيئات الالتصاق داخل الأوعية وإطلاق السيتوكينات المحرض بالدواء وأعراضها السعال، ضيق النفس، الحمى، كسب الوزن، وذمات وانصباب جنب وتامور وقصور كلوي وكبدية. وتعالج بإيقاف الدواء والبدء بديكساميثازون 10mg dexamethasone مرتان يومياً حتى تراجع الأعراض ويراقب المرضى بعدها بشكل مستمر (39,40).

## علاج الابيضاض النقوي الحاد الناكس والمعدن relapse and refractory:

يعرف التعنيد على العلاج بأنه الفشل بتحقيق الهدأة الكاملة لدى المرضى بعد إعطاء العلاج الهجومي Induction Therapy. بينما النكس هو عودة ظهور المرض بعد تحقيق الهدأة الكاملة (39,40).

يحدث النكس عند أكثر من 50% من المرضى وخيارات علاجهم تكون محدودة جداً.

Regimen	يبقى العلاج الوحيد والشافى لهؤلاء المرضى هو زرع النقي الغيري
Cytarabine plus daunorubicin	Mitoxantrone plus etoposide
High-dose cytarabine (HiDAC)	Mitoxantrone, etoposide, cytarabine (MEC)
High-dose cytarabine plus mitoxantrone (HAM)	Fludarabine, cytarabine, plus G-CSF (FLAG)
High-dose cytarabine plus etoposide	Cladribine, cytarabine, G-CSF (CLAG)

allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). أجريت دراسات عديدة حول نوع العلاج الكيماوي الواجب إعطاؤه ووضعت عدة أشواط بالإمكان إعطاؤها للمرضى وهناك حاجة لإجراء دراسات أخرى للوصول إلى علاج فعال لهؤلاء المرضى وغير المؤهلين لإجراء زرع النقي (39,40).

## زرع النقي Hematopoietic Cell Transplantation:

قدم زرع النقي أملاً جديداً لشفاء مرضى AML. تشجع النتائج حالياً حول إجراء زرع النقي لجميع المرضى بعد أول نكس وبعد تحقيق الهدأة الكاملة الثانية باستخدام العلاج الكيماوي التقليدي مع نسب نجاح أقل لدى المرضى كبار السن (41).

تم دراسة زرع النقي لدى المرضى بعد الهدأة الأولى وتوصي بعض الدراسات بأن يكون زرع النقي هو الشوط الخامس بعد أربعة أشواط تعزيز هدأة consolidation ولكن يبقى حالياً خيار زرع النقي متروكاً لما بعد النكس الأول وإعادة الهدأة ولدى المرضى جيدي الإنذار وضمن مجموعة الصيغة الصبغية المفضلة (41). ويترك حالياً زرع النقي الذاتي

لكبار السن نظراً لنسبة النكس العالية التي يحملها مقارنة بخطر منخفض لآثار رفض الطعم.

### علاج الابيضاض النقوي الحاد لدى كبار السن Older adults:

اختلفت الدراسات حول تحديد الفئة العمرية التي يوصف بها مرضى AML بأنهم كبار السن إضافة إلى تحديد سوء الإنذار المرتبط بهذا العمر، وحالياً تم رفع العمر الانذاري إلى 75 سنة حسب الدراسات المختلفة لكن تبقى الفئة الأشيع المستخدمة بين 60-65.

يتعرض كبار السن لاختلاطات أكبر ونسبة بقيا أقل ونسبة وفيات أكثر وبالرغم من ذلك يحقق حوالي نصف المرضى الهدأة الكاملة Complete remission على العلاج الكيماوي التقليدي وبعضهم يحقق هدأة طويلة الأمد نسبياً (39,40).

يكون اختيار العلاج الكيماوي شخصياً حسب حالة كل مريض ويعتمد ذلك على العمر والحالة الأدائية Performance status وحسب الشذوذات الصبغية والجينية المكتشفة لدى المريض. يعالج كبار السن الذين يملكون حالة أدائية جيدة بالمعالجة الكيماوية التقليدية (معالجة مشاركة 3+7)، أما عند المرضى الذين حققوا حرزاً سيئاً bad score فيعالجون علاجاً تلطيفياً أو معالجة كيماوية مخففة (39,40).

وتسعى الدراسات حالياً إلى إيجاد علاجات بديلة لهؤلاء المرضى لأنهم يشكلون نسبة هامة جداً من مرضى الابيضاض الحاد النقوي (39,40).

# الدراسة العملية Practical Study

## الملخص Abstract

### الملخص Abstract

**عنوان الدراسة Study Title:** دراسة الشذوذات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص.

#### **خلفية البحث Background:**

الابيضاض النقوي الحاد هو مرض نسيلي يصيب السلسلة النقوية في نقي العظم، يعد من أكثر الآفات التي بحثت على المستوى الجزيئي والأنماط الصبغية المرتبطة به. هدفت الدراسات إلى ايجاد نظام جديد للإنذار يعتمد على الدراسات الجزيئية والشذوذات الصبغية. هناك عدة دراسات أجريت من أجل الوصول إلى النمط الصبغي الشائع ومحاولة ربطه بالعمر أو الجنس أو حتى النمط العرقي وقد درست عوامل أخرى في آسيا وأمريكا وأوروبا. يعد اليوم فحص النمط الصبغي عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد العامل الانذاري الأكثر أهمية في تحديد خطة العلاج والانداز على المدى الطويل والاستجابة للعلاج. لذلك أصبح من المهم اجراء النمط الصبغي والبحث عن الشذوذات الصبغية عند جميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد وعدم اعتباره فحصاً ثانوياً لما له من أهمية في تحديد خطة العلاج البدئي والانداز واستجابة المريض للعلاج وتخفيف النفقات غير اللازمة وخطط العلاج غير الملائمة.

#### **هدف الدراسة Purpose:**

دراسة الشذوذات الصبغية الموجودة عند مرضى AML حديث التشخيص وتحديد الشذوذ الصبغي الأشيع ضمن عينة الدراسة وربطه بمتغيرات المنطقة الجغرافية والعمر والجنس وتصنيف FAB.

#### **المادة والطرائق Materials and Methods:** هذه الدراسة Prospective Case Series Study دراسة مستقبلية

استباقية لمجموعة من الحالات السريرية، أجريت في مشافي المواساة والأسد والبيروني الجامعية، لمدة سنتين من 2012-2014، على مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص، بلغ عدد المرضى 96 مريض جميعهم من الجنسية السورية وتم أخذ معلومات كاملة عن الجنس و العمر و السكن، تم تحديد نمط الابيضاض الحاد حسب تصنيف FAB والتميط المناعي ثم إجراء الصيغة الصبغية Karyotype على عينة من نقي العظم أو الدم المحيطي. تم جمع النتائج بعدها والتحليل الإحصائي تم باستخدام البرنامج الإحصائي IBM-spss version 21 او عرض المعطيات و النتائج باستخدام +SD و mean و range و median و mode و frequency و percentage و باستخدام Student's test and Chi-square عند قيمة إحصائية  $p > 0.05$ .

### **النتائج Results:**

بلغ عدد المرضى 96 مريضاً أجروا الصيغة الصبغية منهم 63 ذكراً و33 أنثى تتراوح أعمارهم من 16-82 سنة بمتوسط عمر 44.9 سنة مع  $P \text{ Value}=0.002$  توزعوا على المحافظات السورية مع شيوع أكبر لمحافظة الحسكة 21 مريضاً مع  $P \text{ Value}<0.001$  تم توزيعهم على فئات عمرية مختلفة محددة بعشر سنوات (عقد كامل)، لوحظ شيوع الإصابة في العقد الثالث من العمر بالرغم من وجود ذروة عمرية بعمر 64 سنة، أشيع إصابة من أنماط FAB هي AMLm3 ويعزى ذلك غالباً لتوفر ATRA بشكل مجاني في مشافي التعليم العالي في تلك الفترة. كانت نتائج الشذوذات الصبغية المكتشفة على النحو التالي: الصيغة الصبغية الطبيعية 42.7%، إزفاء (15,17) 34.4%، إزفاء (8,21) 8.3%، انقلاب الصبغي 16 3.1%، شذوذات 11q23 2.1%، الصيغة الصبغية المختلطة 6.3%، شذوذات صبغية أخرى 3.1% وهي إزفاء (6,9) و del12p مع  $P \text{ Value}<0.001$ . تم توزيع المرضى على المجموعات الإنذارية المختلفة وحصلنا على النتائج التالية: المجموعة المفضلة favorable 45.8%، المجموعة المتوسطة intermediate 42.7% (حيث ضمت النمط النووي الطبيعي)، المجموعة غير المفضلة unfavorable 11.5%.

### **الاستنتاج Conclusion:**

يعتبر إزفاء (15,17) الشذوذ الصبغي الأشيع في مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص المراجعين لمشافي وزارة التعليم العالي، والمجموعة الإنذارية المفضلة هي الأشيع والأعلى نسبة لدى مرضى الدراسة.

## Abstract

**Study Title:** Study of Cytogenetics Abnormalities in Patients with DE Novo Acute Myeloid Leukemia.

**Background:** Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease in terms of morphology, cytogenetics, immunophenotype, molecular genetics and clinical features. Diagnostic cytogenetics is regarded as one of the most valuable prognostic indicators in acute leukemia. Some cytogenetic and molecular aberrations are found to be specifically associated with distinct morphological subtypes and thus are important for revealing the underlying disease mechanisms.

**Purpose:** Studying the Chromosomal abnormalities found in patients with DE novo AML and determine the most common chromosome abnormality within the study sample and link with geographical area, age, gender and classification of FAB.

**Patients and Methods:** this is a Prospective Case Series Study with 96 DE novo AML patients. The current patient information was derived from the Department of Hematology in ALmwasat, AlAssad and AlBayrouni hospitals from 2012 to 2014. Conventional cytogenetics was performed in all cases at the time of diagnosis. Chromosomes were G-banded on bone marrow cells from direct and/or 24-h unstimulated cultures. For Statics information's we use the SPSS-IBM VERSION 22 and Chi-square test for P Values.

**Results:** Between March 2012 and December 2014, 96 patients with de novo AML registered in our study, including 63 male and 33 female, the median age was 44.9 years (range 16-82 years) with  $p=0.002$ . With greater prevalence in ALHASSAKA province with 21 patients ( $p<0.001$ ). In this series, AML occurred in all age ranges, with an age peak of incidence at 64 years. The most common subtype in this study was M3. Among whom 96 (100%) had detectable clonal abnormalities, whereas 42.7% were considered cytogenetically normal. The most frequent cytogenetic abnormality was  $t(15;17)$ , detected in 34.4 % of successful cases, followed by  $t(8;21)$  in 8.3%, and  $inv16$  3.1%,  $11q23$  2.1%, complex 6.3% ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** THE MOST COMMON CYTOGENETIC ABNORMALITIES IS T (15,17), AND THE FAVORABLE RISK GROUP IS THE MOST COMMON.

## هدف الدراسة وطرق الإجراء

### مقدمة:

الابيضاض النقوي الحاد هو مرض نسيلي يصيب السلسلة النقوية في نقي العظم وقد يحدث في كل الأعمار لكنه أكثر شيوعاً عند كبار السن وهو أكثر أنواع الابيضاضات شيوعاً عند البالغين مع معدل حدوث 2.4 لكل 100.000 من السكان سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يشكل 1.2 % من كل الخباثات.

يؤدي المرض إلى ارتشاح نقي العظم بخلايا غير ناضجة (أرومية) وبالتالي تؤدي إلى خلل في إنتاج العدلات والصفائح والكريات الحمر وقد تظهر هذه الأرومات في الدم المحيطي. حدثت في الآونة الأخيرة تغييرات جذرية في طريقة فهم العلماء لآليات الابيضاض النقوي الحاد وبالرغم من كونه من أكثر الأمراض الدموية غموضاً لكنه يعد من أكثر الآفات التي بحثت على المستوى الجزيئي والأنماط الصبغية المرتبطة به.

تتشأ معظم حالات AML بشكل جديد (لأول مرة) *de novo* وتترافق مع تغييرات صبغية تلعب دوراً في حدوث الابيضاض مثل الخبن *deletion*، الإزفاء *translocation*، الانقلاب *inversion* وغيرها. يعتمد الأطباء على تصنيف المرض للمحاولة بالتنبؤ وتوقع مسار المرض مما يساعد الطبيب على اختيار العلاج المناسب للمرض. مثل تصنيف FAB وتصنيف منظمة الصحة العالمية WHO. لكن هدفت الدراسات إلى ايجاد نظام جديد للإنذار يعتمد على الدراسات الجزيئية والشذوذات الصبغية. وجد أن الإزفاء و الانقلاب يشكلان نسبة مهمة من الشذوذات الصبغية عند مرضى AML و خاصة  $t(8;21)$ ،  $t(16;16)$ / $inv(16)$ ،  $t(15;17)$  وازفاء  $11q23$  حيث تشكل جميعها ما نسبته 34-47% عند الأطفال و 21-28 % عند البالغين. وتشكل باقي الشذوذات الصبغية نسبة لا بأس بها لكنها ترتبط أكثر بخلل تنسج النقي (التحول الثانوي) كما أن نسبة مهمة من المرضى يكون لديهم النمط الصبغي طبيعياً.

## مبررات الدراسة وأهميتها:

يعد اليوم فحص النمط الصبغي عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد العامل الانذاري الأكثر أهمية في تحديد خطة العلاج والانذار على المدى الطويل والاستجابة للعلاج. وقد دخل النمط الصبغي ضمن التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية للابيضاضات الحادة نظراً لأهميته الكبيرة في فهم آلية تشكل هذه الأمراض وكيفية علاجها. لذلك أصبح من المهم اجراء النمط الصبغي والبحث عن الشذوذات الصبغية عند جميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد وعدم اعتباره فحصاً ثانوياً لما له من أهمية في تحديد خطة العلاج البدئي والانذار واستجابة المريض للعلاج وتخفيف النفقات غير اللازمة وخطط العلاج غير الملائمة. هناك عدة دراسات أجريت من أجل تحديد النمط الصبغي الشائع ومحاولة ربطه بالعمر أو الجنس أو حتى النمط العرقي وقد درست عوامل أخرى. هذه الدراسات أجريت في آسيا وأمريكا وأوروبا. وفي سوريا نحن بحاجة لدراسة وبائية حول انتشار الشذوذات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد ومحاولة إيجاد السبب المرتبطة بهذه الحالات وربطها بدراسات محلية أخرى للطفرات الجينية والبروتوكولات العلاجية المقدمة للمرضى والعوامل الإنذارية لدى هؤلاء المرضى. قام الباحثون في معظم هذه الدراسات بدراسة الشذوذات الصبغية عند المرضى المصابين بالابيضاض النقوي والمشخص حديثاً وربطها بعدة عوامل وتحديد المجموعات الإنذارية تبعاً لنسب الهدأة الكاملة والبقيا التامة.

## هدف الدراسة Purpose:

- دراسة الشذوذات الصبغية الموجودة عند مرضى AML حديث التشخيص وتحديد الشذوذ الصبغي الأشيع ضمن عينة الدراسة وربطه بمتغيرات المنطقة الجغرافية والعمر والجنس.

## نمط الدراسة:

Prospective Case Series Study دراسة مستقبلية استباقية لمجموعة من الحالات السريرية.

## مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي، مشفى الأسد الجامعي، مشفى البيروني الجامعي.

## زمان الدراسة:

جميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص المقبولين والمشخصين من 2012-2014.

### معايير الاشتمال:

جميع المرضى المراجعين لعيادة أمراض الدم في مشفى المواساة، مشفى الأسد والبيروني الجامعي ممن حققوا مايلي:

- مشخص لهم ابيضاض نقوي حاد لأول مرة (غير متحول أو ثانوي).
- لم يتلقوا أي علاج سابق.

### معايير الاستبعاد:

- ابيضاض نقوي حاد ثانوي (تحول حاد).
- تلقى المريض أية علاجات سابقة.

### طريقة الدراسة:

دراسة تتضمن اجراء فحص مجهري والنمط النووي (Karyotype) على عينة من نقي العظم أو الدم المحيطي يسمى الإجراء المتبع لدراسة الصبغيات (Giemsa banding) والذي يتم عبر إيقاف الانقسام الخيطي في الطور الإستوائي (metaphase) ثم التلوين بغيمازا ثم يتم تصوير الصبغيات وترتيبها في أزواج متماثلة فيتشكل بذلك ما يسمى بالنمط النووي karyotype.

### حجم العينة:

بلغ عدد المرضى في الدراسة 96 مريضاً بالغاً مشخصاً حديثاً جميعهم من الجنسية السورية والعمر فوق 13 سنة، أجري لهم جميعاً فحص الصيغة الصبغية عند التشخيص.

### خطة العمل:

- اختيار المرضى المشخصين حسب معايير الاشتمال.
- أخذ موافقة المرضى على اجراء تحليل النمط النووي karyotype والدخول في الدراسة (الموافقة المستتيرة).
- تعبئة استمارة لكل مريض تتضمن معلومات الهوية الشخصية (الاسم الكامل، العمر، الجنس، المنطقة الجغرافية -المحافظة-).
- يتم دراسة العناصر التالية لدى المرضى:
  - من ناحية العمر تم تقسيم عينة دراستنا الى 8 مجموعات عمرية حيث ضمت كل مجموعة عقداً كاملاً (10 سنوات).

- جمع نتائج الشذوذات الصبغية للمرضى المسجلين في الدراسة وتحديد النمط الأشيع وربطه بالمتغيرات المذكورة.
- من ناحية التنميط المناعي والتصنيف حسب FAB للمرضى تم دراسة هذه الأنماط وربطها مع النمط الصبغي المميز لكل مريض.
- يتم عادة استقبال عينات الدراسة اما من دم محيطي (شريطة ان تحتوي عينة الدم المحيطي على أرومات) أو من بزل النقي.
- يتم اخذها وجمعها في انابيب هيبارين (ليتيوم او صوديوم) مع ضرورة الإسراع بالقدر المستطاع في فحص العينة فوراً لدى مرضى AML وخاصة AMLM3.
- تأتي بعد ذلك مرحلة الزرع الخلوي للعينة المدروسة والذي يستمر ما بين 17\_24 ساعة.
- يتم بعد هذه المدة ايقاف الانقسام عند مرحلة الميتافيز وذلك من خلال اضافة مواد تثبط مغزل الانقسام.
- بعد ذلك تأتي مرحلة الحصاد الخلوي للعينات المنقسمة harvesting.
- ثم تأتي بعد ذلك مرحلة التلوين والمعالجة للعينات واخيرا الدراسة المجهرية الدقيقة والتوثيق.
- تمت الدراسة الصبغية لعينات دراستنا في مخابر مشفى الاسد الجامعي ومخبر الدكتور مازن كنج فقط.

### النتائج المتوقعة:

تحديد الشذوذ الصبغي شائع عند مرضى AML المراجعين لمشافي التعليم العالي.

### الدراسة الإحصائية:

تم جمع البيانات على نظام Excel ver.2010، التحليل الإحصائي تم باستخدام البرنامج الإحصائي BM-spss version 22 او عرض المعطيات و النتائج باستخدام  $\text{mean} \pm \text{SD}$  و range و median و mode و frequency و percentage باستخدام percent of total using Student's test and Chi-square عند قيمة إحصائية  $p > 0.05$ .

## نتائج الدراسة والمناقشة

### توزع المرضى تبعاً لبعض المتغيرات الديموغرافية:

- بلغ عدد المرضى الكلي في الدراسة 96 مريضاً وشملوا مرضى الابيضاض النقوي الحاد المراجعين لمشفى المواساة والأسد والبيروني الجامعي.
- عدد المرضى الذين اجري لهم صيغة صيغية من إجمالي عينة المرضى 96 مريض.
- اجري لمعظم المرضى لحظة التشخيص دراسة التتميط المناعي والتشخيص حسب FAB وأخذ معلومات كاملة عن الجنس والعمر والسكن بعد أخذ الموافقة المستنيرة على الدخول بالدراسة وإجراء الصيغة الصبغية.

### توزع المرضى تبعاً للمنطقة الجغرافية (السكن – المحافظة):

جميع المرضى الذين شاركوا بالدراسة وعددهم 96 مريض من الجنسية السورية.



تبعاً للعينة المدروسة فإن أكثر المناطق إصابة كانت محافظة الحسكة بنسبة 21.9% (96/21) بينما سجلت أقل المحافظات إصابة كل من درعا، القنيطرة، طرطوس، اللاذقية والرقة بنسب متشابهة 3.1% (96/3).

توزع المرضى حسب المنطقة الجغرافية (المحافظة)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	دمشق	6	6.3	6.3	6.3
	ريف دمشق	15	15.6	15.6	21.9
	درعا	3	3.1	3.1	25.0
	القيطيرة	3	3.1	3.1	28.1
	حمص	9	9.4	9.4	37.5
	حماة	8	8.3	8.3	45.8
	طرطوس	3	3.1	3.1	49.0
	اللاذقية	3	3.1	3.1	52.1
	ديرالزور	6	6.3	6.3	58.3
	الحسكة	21	21.9	21.9	80.2
	ادلب	9	9.4	9.4	89.6
	الرقية	3	3.1	3.1	92.7
	السويداء	7	7.3	7.3	100.0
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>		

### توزع المرضى تبعاً للجنس:

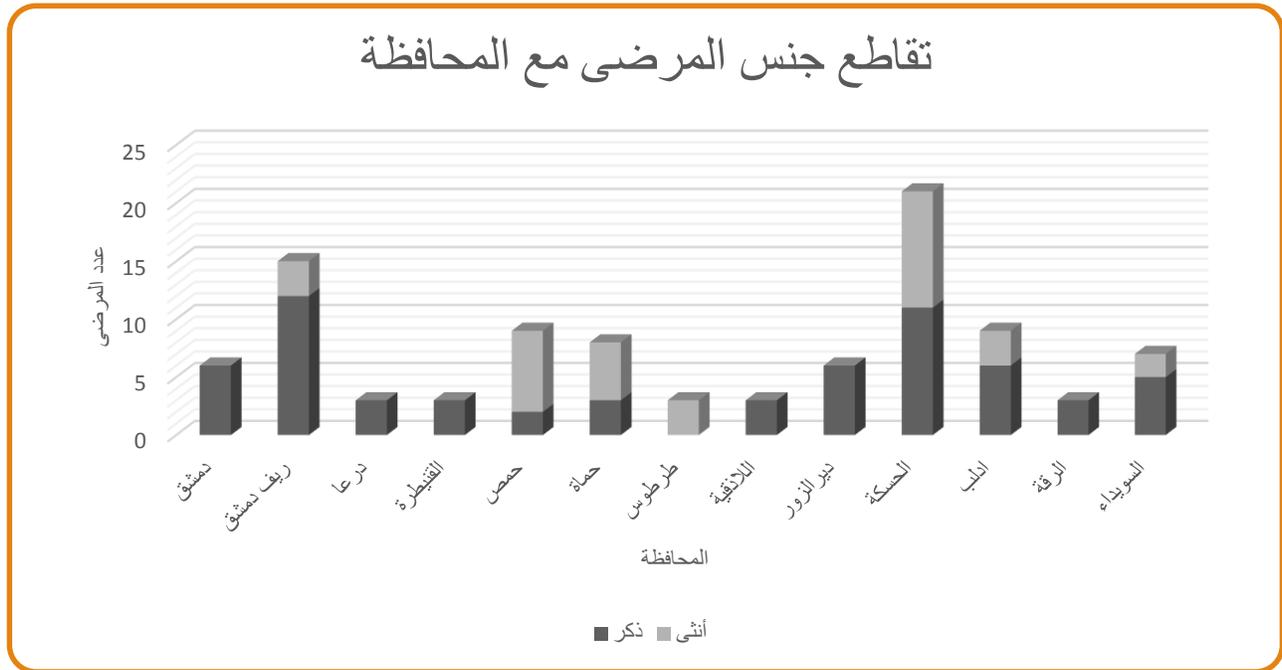
بلغ عدد المرضى الذكور في الدراسة 63 ذكراً بنسبة 65.6% (96/63) بينما نسبة المرضى الإناث 33 بنسبة 34.4% (96/33). أي نسبة إصابة الذكور إلى الإناث في عينة الدراسة 1.9/1.

التوزع حسب الجنس					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ذكر	63	65.6	65.6	65.6
	أنثى	33	34.4	34.4	100.0
	Total	96	100.0	100.0	



تم مقاطعة الجنس مع مكان السكن (المحافظة)، ف لوحظ نسبة إصابة الذكور أعلى في محافظتي ريف دمشق والحسكة بنسبة متشابهة تقريباً 19% من كامل إصابة الذكور. بينما كانت محافظة الحسكة الأعلى بإصابات الإناث بنسبة 30.3% تليها محافظة حمص بنسبة 21.2% من عدد المريضات الإناث.

Crosstabulation جنس المرضى * سكن المرضى															
Count															
		سكن المرضى													Total
		دمشق	ريف دمشق	درعا	القيطيرة	حمص	حماة	طرطوس	اللاذقية	دير الزور	الحسكة	ادلب	الرقعة	السويداء	
جنس المرضى	ذكر	6	12	3	3	2	3	0	3	6	11	6	3	5	63
	أنثى	0	3	0	0	7	5	3	0	0	10	3	0	2	33
Total		6	15	3	3	9	8	3	3	6	21	9	3	7	96



إصابة الذكور أعلى في المنطقة الجنوبية مقارنة بإصابة الإناث (27 مريضاً ذكراً).

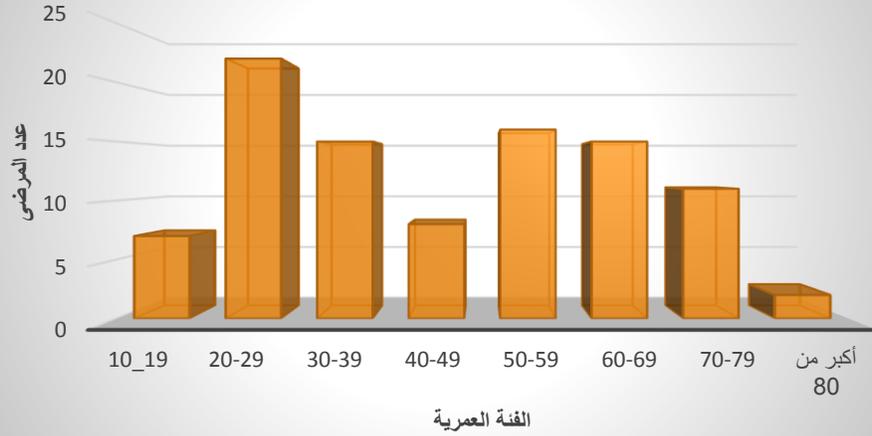
## توزيع المرضى حسب العمر:

قسم مرضى الدراسة إلى ثمانية مجموعات عمرية حسب العقد العمري (كل مجموعة عبارة عن عقد كامل أو عشر سنوات) حيث اختلفت الدراسات العالمية في تحديد الفئات العمرية. ثم تم توزيع المرضى حسب الفئات العمرية (المراهقة، الشباب، الكهول وكبار السن). بلغ عدد مرضى العقد الثالث (20-29) 22 مريضاً بنسبة 22.9% وعدد المرضى العقد السادس 16 مريضاً بنسبة 16.7% وأقل عدد مرضى في العقد التاسع فقط مريضين بنسبة 2.1%.

بلغ متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة بشكل عام 44.9 سنة.

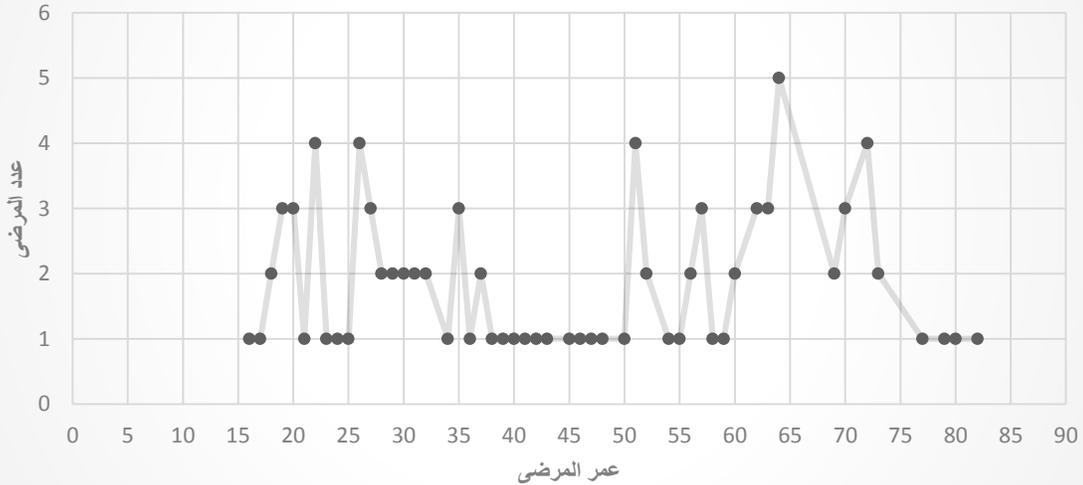
توزيع المرضى حسب المجموعات العمرية					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	10-19	7	7.3	7.3	7.3
	20-29	22	22.9	22.9	30.2
	30-39	15	15.6	15.6	45.8
	40-49	8	8.3	8.3	54.2
	50-59	16	16.7	16.7	70.8
	60-69	15	15.6	15.6	86.5
	70-79	11	11.5	11.5	97.9
	80 من أكبر	2	2.1	2.1	100.0
	Total	96	100.0	100.0	

## توزع المرضى حسب الفئة العمرية



بلغ عدد المرضى البالغين (adult) (15-44 سنة) 48 مريضاً بنسبة 50% من عينة المرضى، وبلغ عدد الكهول (middle age) (45-64 سنة) 33 مريضاً بنسبة 34.3% في حين كبار السن (old) (أكبر من 65 سنة) 19 مريضاً بنسبة 15.7%.

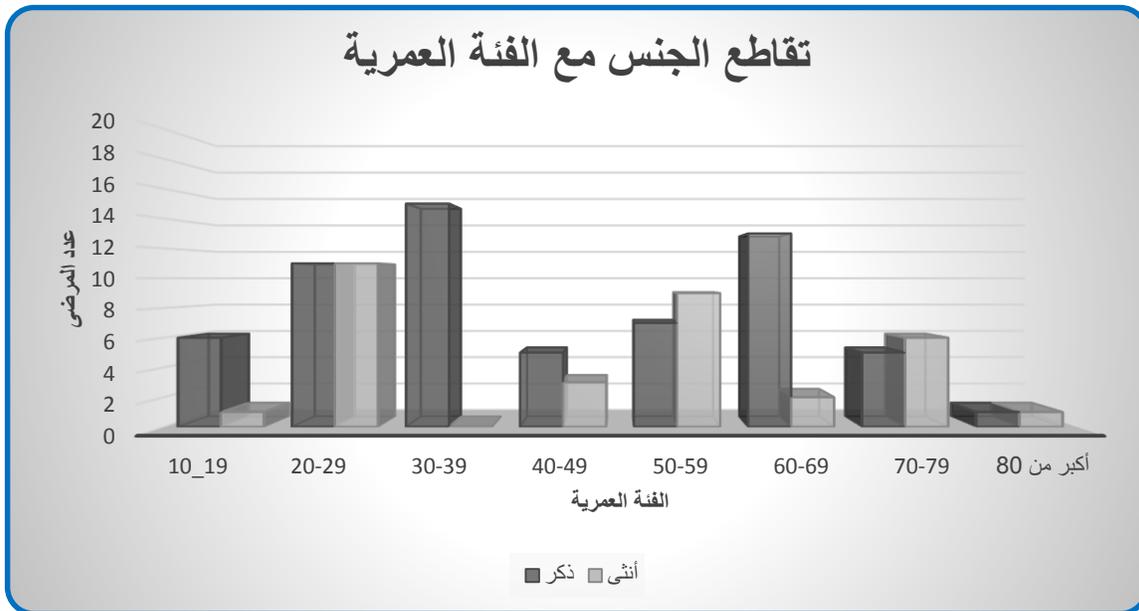
## مخطط الذرى العمرية



أظهرت الدراسة شيوع الإصابة في العقد الثالث من العمر لدى مرضى دراستنا مع شيوع أقل في العقدين السادس والسابع ولكن عند إجراء مخطط الذرى العمرية لمرضى الدراسة وجدت الذروة العمرية الأكبر بعمر 64 سنة وبنسبة 5.2% من كامل أعمار المرضى، مع وجود ذروة عمرية في فترة البالغين الشباب بين 21-26 سنة.

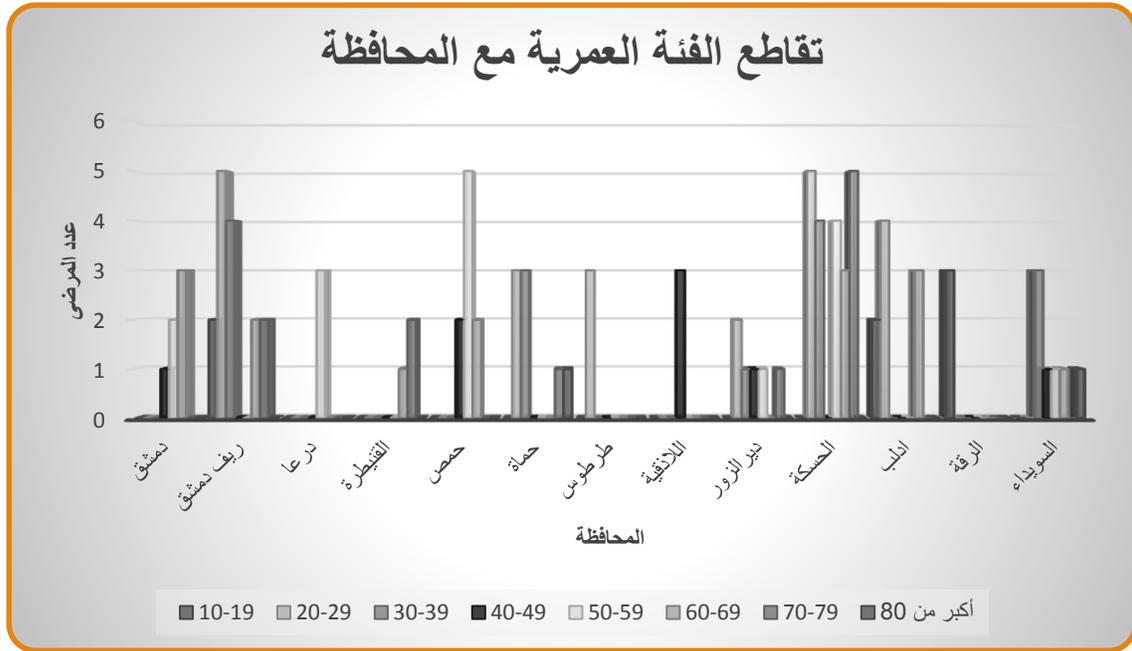
ومع مقاطعة الجنس مع الفئة العمرية يظهر لدينا الجدول التالي:

Crosstabulation جنس المرضى * عمر المرضى										
Count										
		عمر المرضى								Total
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 من أكبر	
جنس المرضى	ذكر	6	11	15	5	7	13	5	1	63
	أنثى	1	11	0	3	9	2	6	1	33
Total		7	22	15	8	16	15	11	2	96



نلاحظ شيوع إصابة الذكور في العقد الرابع من العمر (15 مريض)، أما شيوع إصابة الإناث في العقد الثالث (11 مريضة). تتساوى الإصابة بين الذكور والإناث في العقد الثالث من العمر، وتطغى إصابة الإناث في العقد السادس والعقد الثامن من العمر.

سكن المرضى * عمر المرضى Crosstabulation										
Count										
		عمر المرضى								Total
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	أكبر من 80	
سكن المرضى	دمشق	0	0	0	1	2	3	0	0	6
	ريف دمشق	2	5	4	0	0	2	2	0	15
	درعا	0	0	0	0	3	0	0	0	3
	القنيطرة	0	0	0	0	0	1	2	0	3
	حمص	0	0	0	2	5	2	0	0	9
	حماة	0	3	3	0	0	0	1	1	8
	طرطوس	0	3	0	0	0	0	0	0	3
	اللاذقية	0	0	0	3	0	0	0	0	3
	دير الزور	0	2	1	1	1	0	1	0	6
	الحسكة	0	5	4	0	4	3	5	0	21
	ادلب	2	4	0	0	0	3	0	0	9
	الرقبة	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	السويداء	0	0	3	1	1	1	0	1	7
Total		7	22	15	8	16	15	11	2	96



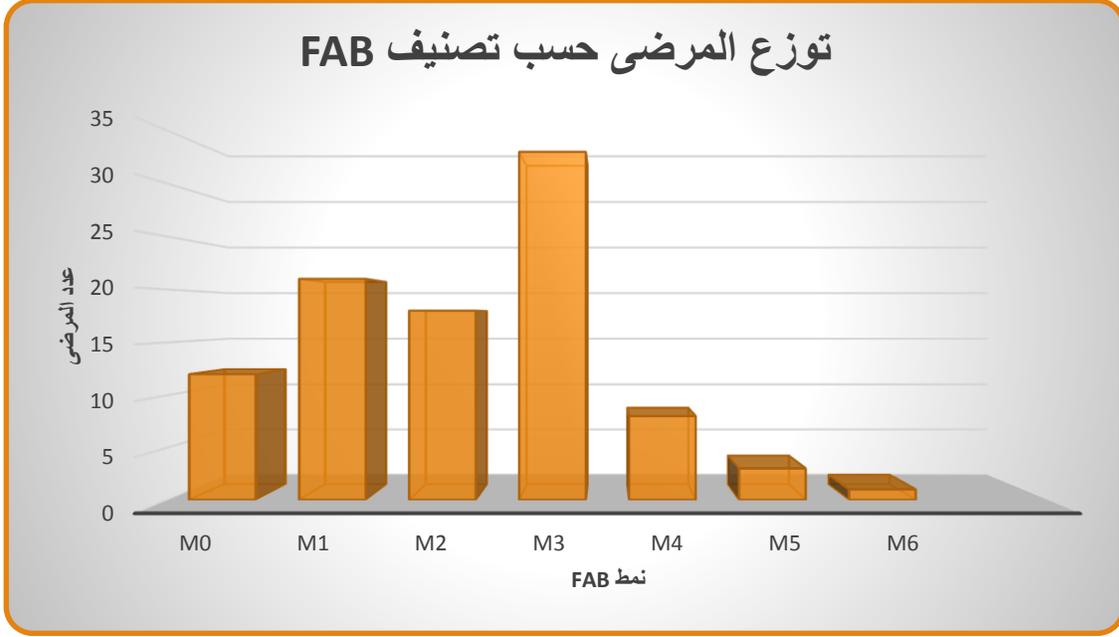
وجدنا شيوع الإصابة في العقد الثالث في محافظة ريف دمشق بعدد 5 مرضى وشيوع الإصابة بالعقد السادس في محافظة حمص بعدد 5 مرضى أيضاً وتشابه نسب الشيوع بين العقدين الثالث والثامن في محافظة الحسكة.

#### توزيع المرضى حسب تصنيف FAB:

يقسم هذا التصنيف مرضى الابيضاض النقوي الحاد إلى تحت أنماط تبعاً للشكل الخلوي والتلوينات الخلوية والتنميط المناعي (M0–M7) Flowcytometry.

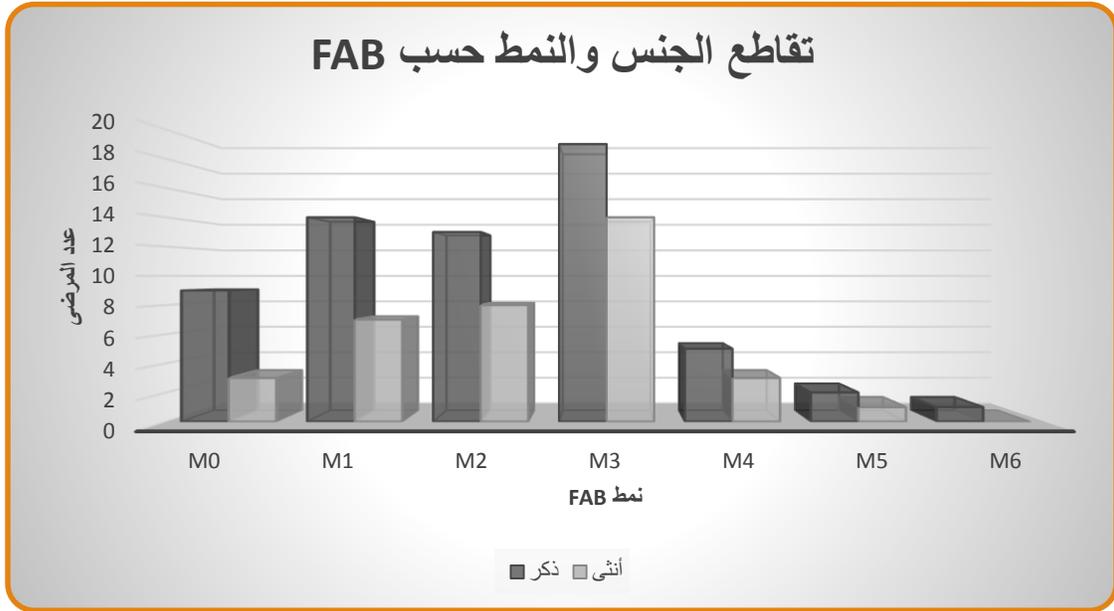
توزيع المرضى حسب FAB					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	m0	12	12.5	12.5	12.5
	m1	21	21.9	21.9	34.4
	m2	18	18.8	18.8	53.1
	m3	33	34.4	34.4	87.5
	m4	8	8.3	8.3	95.8

m5	3	3.1	3.1	99.0
m6	1	1.0	1.0	100.0
Total	96	100.0	100.0	



عدد مرضى الدراسة 96 مريضاً كانت النسبة الأكبر لمرضى AMLm3 33 مريضاً بنسبة 34.4% يليه 21 مريضاً بنسبة 21.9% أما 12 مريضاً AMLm0 ولم نجد أي حالة إصابة بالابيضاض بأرومات النواءات AMLm7. وتم ربط التصنيف حسب FAB بمتغيرات الجنس والعمر فكانت النتائج كالتالي:

جنس المرضى * نمط FAB Crosstabulation									
Count									
		نمط FAB						Total	
		m0	m1	m2	m3	m4	m5		m6
جنس المرضى	ذكر	9	14	13	19	5	2	1	63
	أنثى	3	7	5	14	3	1	0	33
Total		12	21	18	33	8	3	1	96

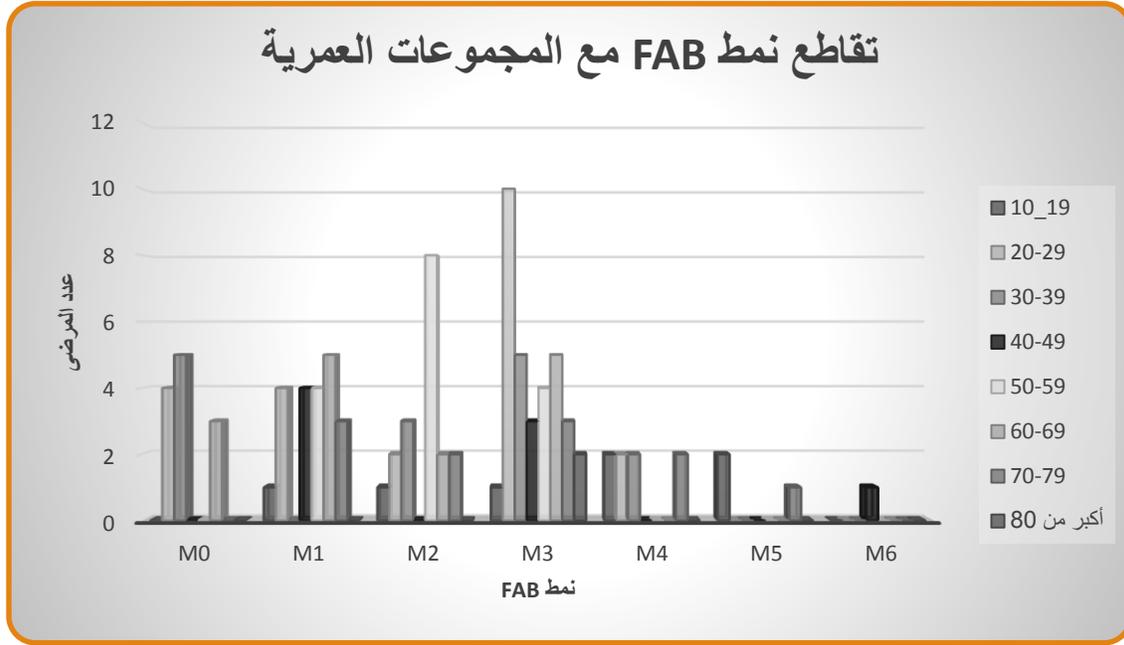


يلاحظ شيوع الإصابة بـ AMLm3 عند الذكور والإناث بنسبة متقاربة من عينة المرضى الكاملة 19.79% للذكور ونسبة 14.5% للإناث وبنسبة 30.1% للذكور من المرضى الذكور ونسبة 42.42% للإناث من المرضى الإناث. تغطي إصابة الذكور في كل أنماط FAB.

وتم مقاطعة البيانات بين التصنيف FAB وبين الفئات العمرية للدراسة

نمط FAB * عمر المرضى Crosstabulation										
Count										
		عمر المرضى								
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	أكبر من 80	Total
نمط fab	m0	0	4	5	0	0	3	0	0	12
	m1	1	4	0	4	4	5	3	0	21
	m2	1	2	3	0	8	2	2	0	18
	m3	1	10	5	3	4	5	3	2	33

	m4	2	2	2	0	0	0	2	0	8
	m5	2	0	0	0	0	0	1	0	3
	m6	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>96</b>



لوحظ شيوع الإصابة بـ AMLm3 في العقد الثالث للعمر بعدد 10 مرضى، وإصابة AMLm2 في العقد السادس للعمر بعدد 8 مرضى، أما AMLm0 فشيوحه تقريباً في العقد الرابع 5 مرضى وتتساوى نسب الإصابة لدى الفئات العمرية تقريباً في AMLm1.

بمقاطعة نتائج النمط FAB مع المناطق السورية ضمن عينة الدراسة

سكن المرضى * نمط FAB Crosstabulation									
Count									
		نمط fab							Total
		m0	m1	m2	m3	m4	m5	m6	
سكن المرضى	دمشق	0	6	0	0	0	0	0	6
	ريف دمشق	0	4	6	5	0	0	0	15
	درعا	0	0	3	0	0	0	0	3
	القنيطرة	0	3	0	0	0	0	0	3
	حمص	0	2	4	3	0	0	0	9
	حماة	1	1	1	4	1	0	0	8
	طرطوس	0	0	0	2	1	0	0	3
	اللاذقية	0	0	0	2	0	0	1	3
	دير الزور	0	0	0	5	1	0	0	6
	الحسكة	3	4	1	9	3	1	0	21
	ادلب	6	0	2	0	1	0	0	9
	الرقبة	0	0	0	0	1	2	0	3
	السويداء	2	1	1	3	0	0	0	7
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>96</b>

نلاحظ شيوع الإصابة بـ AMLm1 في محافظة دمشق وإصابة AMLm2 في محافظة ريف دمشق بينما يشيع النمط AMLm0 في محافظة ادلب والنمط AMLm3 في محافظة الحسكة بينما كانت الحالة الوحيدة من محافظة اللاذقية هي AMLm6.

## توزع المرضى حسب الشذوذات الصبغية:

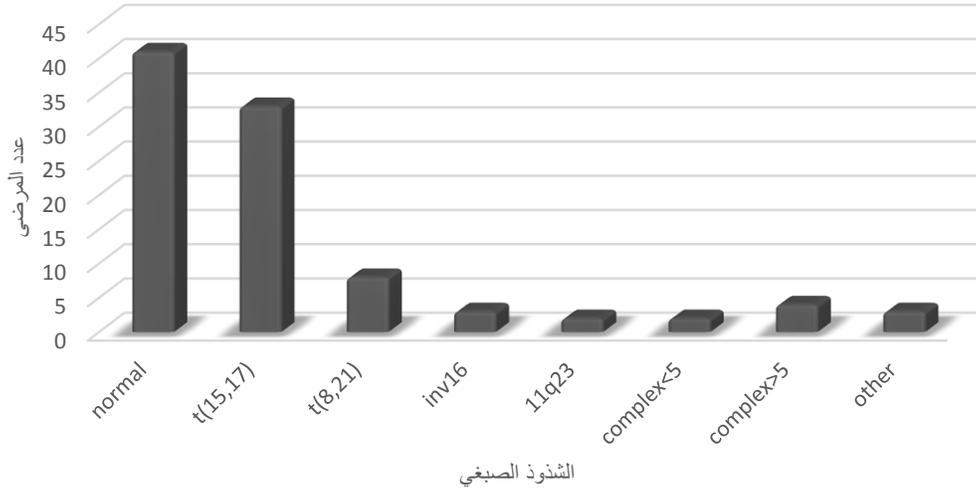
وهو المحور الأساسي في دراستنا حيث تم دراسة الشذوذات الصبغية وانتشارها عند مرضى الأبيضاخ النقي الحاد حديث التشخيص وارتباطها ببعض العوامل الديمغرافية كالجنس والعمر والمحافظة وربطها بالتصنيف FAB وتوزيع المرضى على المجموعات الانذارية المختلفة ومقارنتها بالدراسات العالمية، وتعتبر الشذوذات الصبغية العامل الانذاري الأهم لدى مرضى الأبيضاخ النقي الحاد واعتمدت عليها منظمة الصحة العالمية بشكل كبير ضمن تصنيفها الجديد 2008 .

أجري تحليل الصيغة الصبغية لجميع مرضى الدراسة البالغ عددهم 96 مريضاً حسب طريقة G-banding على عينة بزل نقي أو دم محيطي تحوي نسبة أرومات <20%.

يلخص الجدول التالي الشذوذات الصبغية في عينة الدراسة ونسبها المئوية:

توزع المرضى حسب الشذوذ الصبغي					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normal	41	42.7	42.7	42.7
	t(15,17)	33	34.4	34.4	77.1
	t(8,21)	8	8.3	8.3	85.4
	inv16	3	3.1	3.1	88.5
	11q23	2	2.1	2.1	90.6
	complex<5	2	2.1	2.1	92.7
	complex>5	4	4.2	4.2	96.9
	other	3	3.1	3.1	100.0
	Total	96	100.0	100.0	

### توزع المرضى حسب الشذوذ الصبغي



بلغ عدد المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية 41 مريضاً بنسبة 42.7% من عينة الدراسة، وهم يشكلون القسم الأكبر من المرضى.

بلغ عدد المرضى مع شذوذ صبغي معين 55 مريضاً بنسبة 57.29% من العينة.

الشذوذ الصبغي الأشيع في عينة الدراسة كان الإزفاء (15,17) بعدد مرضى 33 مريضاً وبنسبة 34.4% من كامل عينة المرضى ونسبة 60% من المرضى الذين يملكون شذوذاً صبغياً. نسبة الإزفاء (8,21) 8.3%، انقلاب 16 بنسبة 3.1%، الصيغة الصبغية المعقدة 6.3%.

### علاقة الشذوذات الصبغية ببعض المتغيرات ضمن عينة الدراسة:

#### أولاً: العلاقة مع جنس المرضى:

يظهر الجدول التالي العلاقة بين جنس المرضى في عينة الدراسة والشذوذات الصبغية المكتشفة:

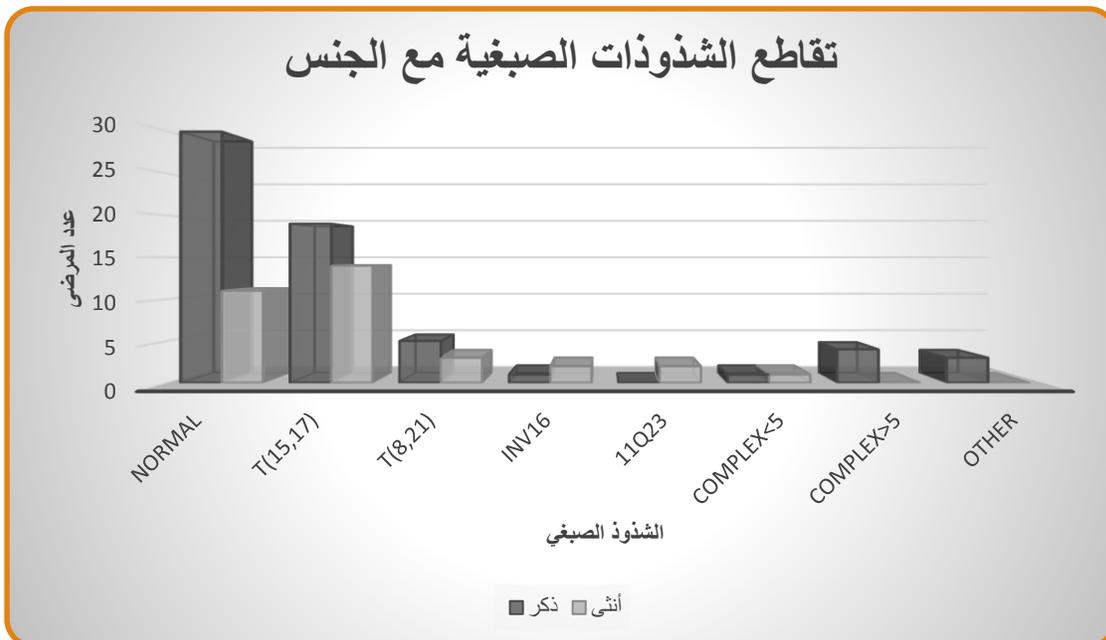
Crosstabulation جنس المرضى * الشذوذ الصبغي										
Count										
		الشذوذ الصبغي							Total	
		normal	t(15,17)	t(8,21)	inv16	11q23	complex<5	complex>5		other
جنس المرضى	ذكر	30	19	5	1	0	1	4	3	63
	أنثى	11	14	3	2	2	1	0	0	33
Total		41	33	8	3	2	2	4	3	96

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.105 <sup>a</sup>	7	<b>.134</b>
Likelihood Ratio	13.699	7	.057
Linear-by-Linear Association	.094	1	.759
N of Valid Cases	96		

a. 11 cells (68.8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .69.

وبإجراء اختبار كاي مربع  $P \text{ value} = 0.134$  يتبين أنه لا يوجد دليل مهم إحصائياً على العلاقة بين الشذوذات الصبغية و جنس المرضى في عينة الدراسة.



يبين الجدول أن إصابة الذكور تطغى على إصابة الإناث في النمط النووي الطبيعي (30 ذكر إلى 11 أنثى) وأيضاً في الازفاء (15,17) بينما تطغى إصابة الإناث في الانقلاب 16 (مريضتين) وفي شذوذات الصبغي 11 (مريضتين).

### ثانياً: العلاقة مع الفئات العمرية للمرضى:

يظهر الجدول التالي توزيع الشذوذات الصبغية لمرضى الدراسة مع العقود العمرية المعتمدة في دراستنا.

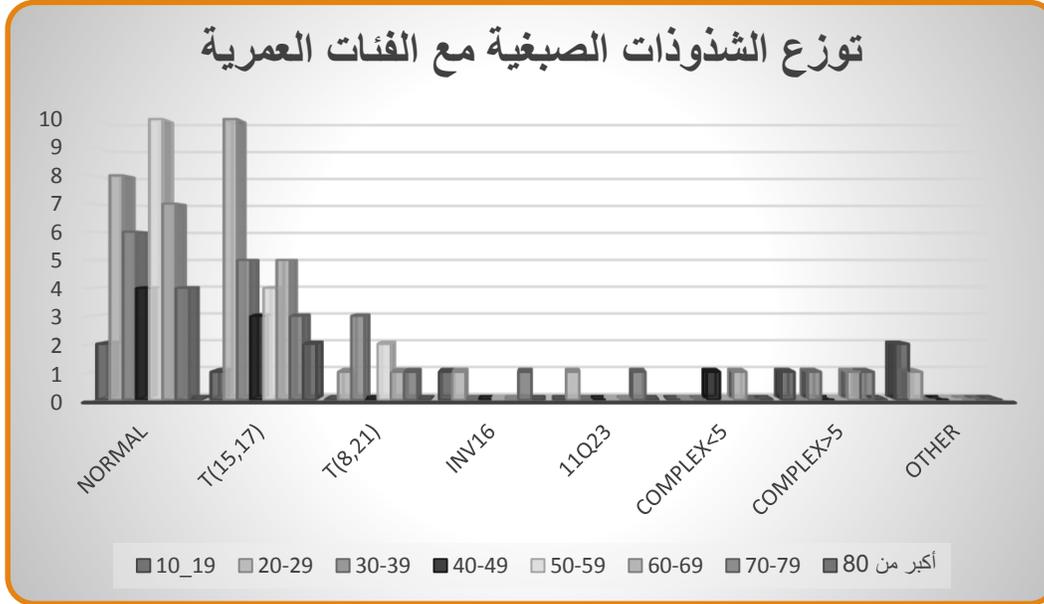
Crosstabulation الفئات العمرية * الشذوذ الصبغي										
Count		الشذوذ الصبغي							Total	
		normal	t(15,17)	t(8,21)	inv16	11q23	complex<5	complex>5		other
عمر المرضى	10-19	2	1	0	1	0	0	1	2	7
	20-29	8	10	1	1	1	0	0	1	22
	30-39	6	5	3	0	0	0	1	0	15
	40-49	4	3	0	0	0	1	0	0	8
	50-59	10	4	2	0	0	0	0	0	16
	60-69	7	5	1	0	0	1	1	0	15
	70-79	4	3	1	1	1	0	1	0	11
	من أكبر 80	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Total		41	33	8	3	2	2	4	3	96

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	51.724 <sup>a</sup>	49	<b>.368</b>
Likelihood Ratio	45.174	49	.629
Linear-by-Linear Association	1.567	1	.211
N of Valid Cases	96		

a. 56 cells (87.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .04.

وبإجراء اختبار كاي مربع تظهر العلاقة التالية مع  $P \text{ value} = 0.368$  وهي قيمة تبين عدم وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الشذوذات الصبغية والفئات العمرية لدراستنا.



يلاحظ شيوع الصيغة الصبغية الطبيعية في العقد السادس للعمر 10 مرضى وإزفاء (15،17) شائع في العقد الثالث للعمر 10 مرضى أيضاً.

وبنظرة عامة يلاحظ شيوع الإصابات الصبغية في مرحلة الشباب (young adult) مقارنة بالمرحل العمرية الأخرى (الكهول وكبار السن).

### ثالثاً: العلاقة مع المحافظة أو سكن المرضى:

وجد علاقة مهمة جداً إحصائية ووبائية بين المحافظات والشذوذات الصبغية ضمن عينة الدراسة حيث وجد شيوع الإصابة الصبغية في محافظة ريف دمشق (15 مريضاً) ومحافظة الحسكة (21 مريضاً).

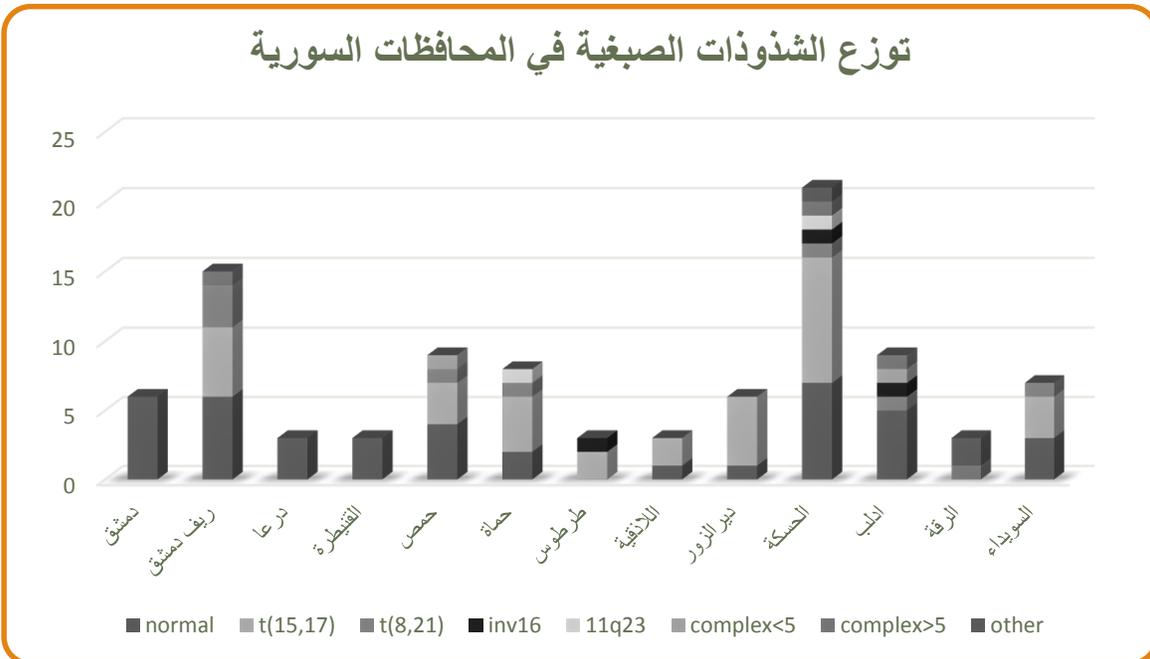
**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	113.565 <sup>a</sup>	84	<b>.018</b>
Likelihood Ratio	84.196	84	.473
Linear-by-Linear Association	6.025	1	.014
N of Valid Cases	96		

a. 100 cells (96.2%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .06.

وتم اجراء اختبار كاي مربع مع  $P \text{ value} = 0.018$  وهي نتيجة مهمة إحصائياً بشكل لافت حيث تشير إلى وجود علاقة إحصائية بين الشذوذات الصبغية في المناطق السورية.

Crosstabulation * الشذوذ الصبغي										
Count										
		الشذوذ الصبغي							Total	
		normal	t(15,17)	t(8,21)	inv16	11q23	complex<5	complex>5		other
سكن المرضى	دمشق	6	0	0	0	0	0	0	0	6
	ريف دمشق	6	5	3	0	0	0	1	0	15
	درعا	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	القنيطرة	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	حمص	4	3	1	0	0	1	0	0	9
	حماة	2	4	1	0	1	0	0	0	8
	طرطوس	0	2	0	1	0	0	0	0	3
	اللاذقية	1	2	0	0	0	0	0	0	3
	دير الزور	1	5	0	0	0	0	0	0	6
	الحسكة	7	9	1	1	1	0	1	1	21
	ادلب	5	0	1	1	0	1	1	0	9
	الرقبة	0	0	0	0	0	0	1	2	3
	السويداء	3	3	1	0	0	0	0	0	7
Total		41	33	8	3	2	2	4	3	96



يوضح الجدول شيوع النمط النووي الطبيعي في محافظة دمشق وريف دمشق، بينما الإزفاء (15,17) شائع في ريف دمشق 5 مرضى و الحسكة 9 مرضى ودير الزور 5 مرضى، ووجدت الشذوذات الصبغية الأخرى النادرة في محافظة الرقة عند مريضين.

#### رابعاً: العلاقة مع تصنيف FAB:

تم ربط الشذوذات الصبغية المكتشفة مع الأنماط حسب تصنيف FAB وكانت النتائج التالية:

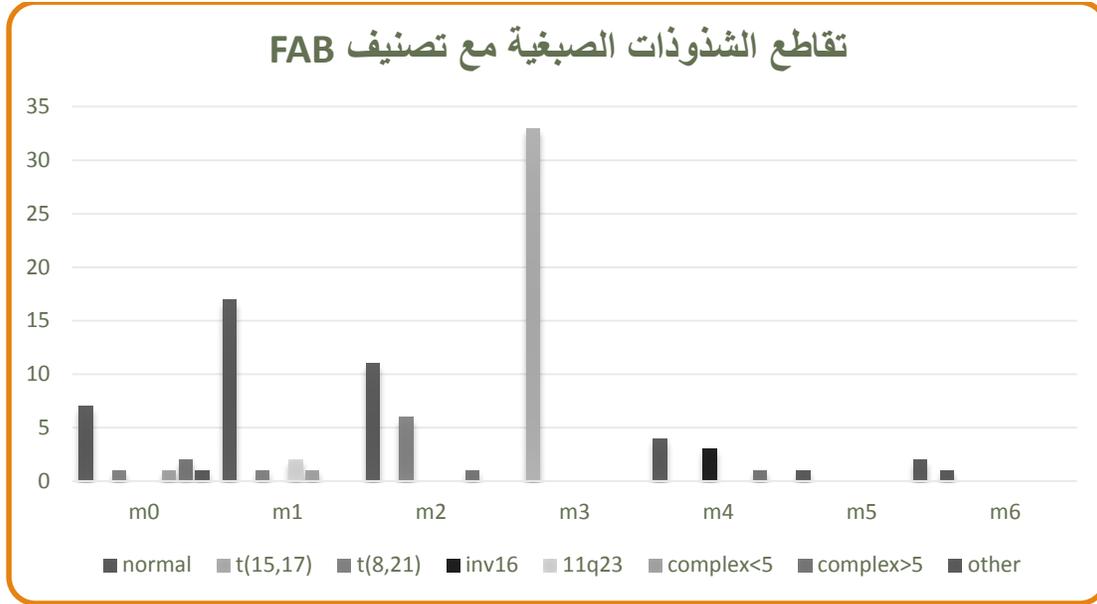
Crosstabulation نمط FAB * الشذوذ الصبغي										
Count										
		الشذوذ الصبغي							Total	
		normal	t(15,17)	t(8,21)	inv16	11q23	complex<5	complex>5		other
نمطfab	m0	7	0	1	0	0	1	2	1	12
	m1	17	0	1	0	2	1	0	0	21
	m2	11	0	6	0	0	0	1	0	18
	m3	0	33	0	0	0	0	0	0	33
	m4	4	0	0	3	0	0	1	0	8
	m5	1	0	0	0	0	0	0	2	3
	m6	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Total		41	33	8	3	2	2	4	3	96

ولدى إجراء اختبار كاي مربع كانت النتيجة مهمة إحصائياً مع  $P \text{ value} < 0.01$  وهذا يثبت العلاقة بين الشذوذات الصبغية و أنماط FAB وهذا مثبت بالدراسات العالمية أيضاً.

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	199.995 <sup>a</sup>	42	<b>.000</b>
Likelihood Ratio	170.385	42	.000
Linear-by-Linear Association	.480	1	.488
N of Valid Cases	96		

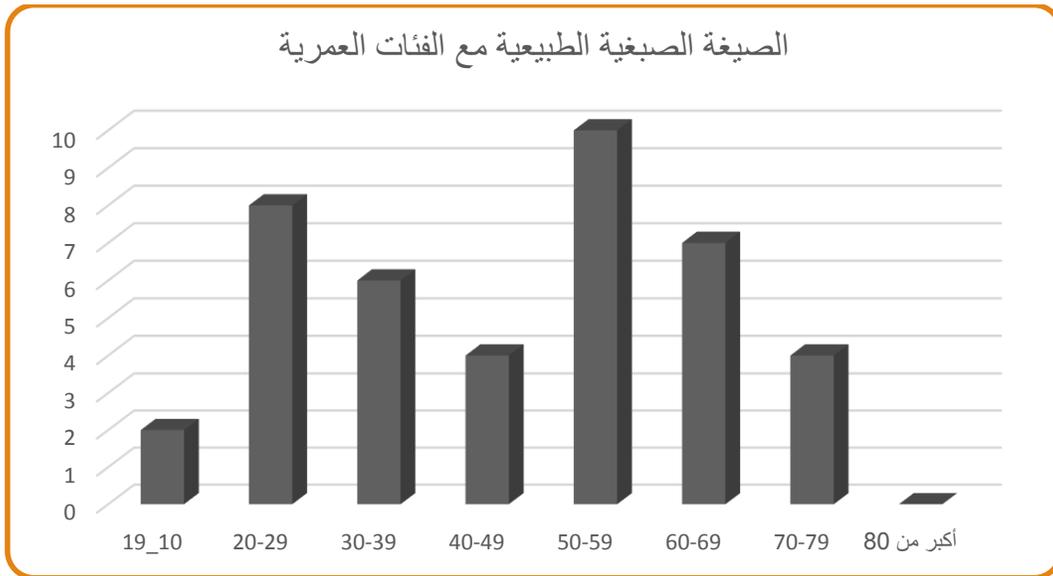
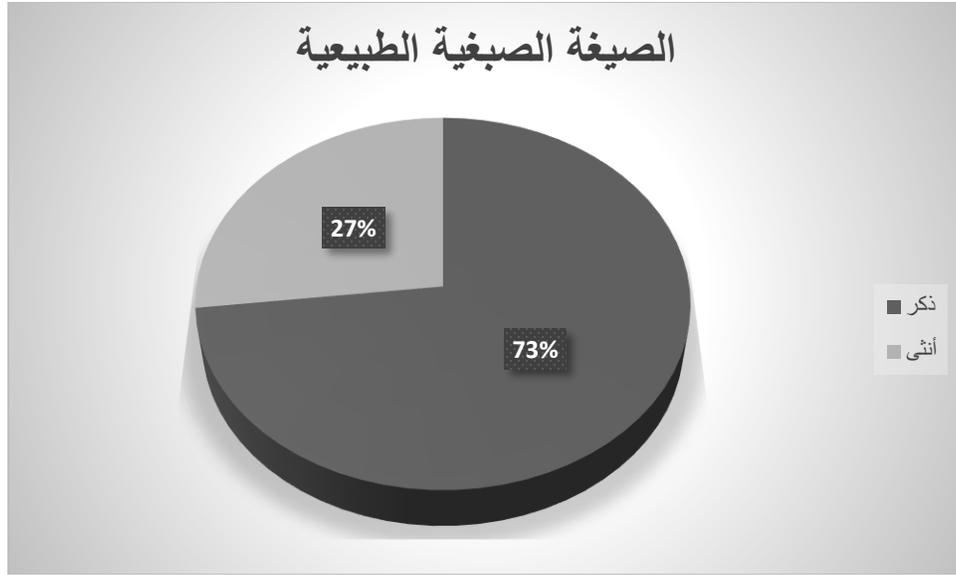
a. 49 cells (87.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .02.



نلاحظ شيوع النمط النووي الطبيعي في نمط m1 17 مريضاً، بينما مرضى m3 جميعهم لديهم الازفاء (15,17) 33 مريضاً، أما إزفاء (8,21) فشيوعه مع النمط m2 6 مرضى، وهذا مشابه لنتائج الدراسات العالمية المجراة لتحديد الشذوذات الصبغية وارتباطها بأنماط الابيضاض الحاد حسب FAB.

### النمط النووي الطبيعي Normal Karyotype:

بلغ عدد مرضى الدراسة 96 مريضاً أجروا جميعهم تحليل الصيغة الصبغية، بلغ عدد المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية 41 مريضاً بنسبة 42.7% من عينة الدراسة وهم يشكلون القسم الأكبر من المرضى وبتوزيع 30 مريضاً من الذكور و 11 مريضة من الإناث وبنسبة (1/2.7).



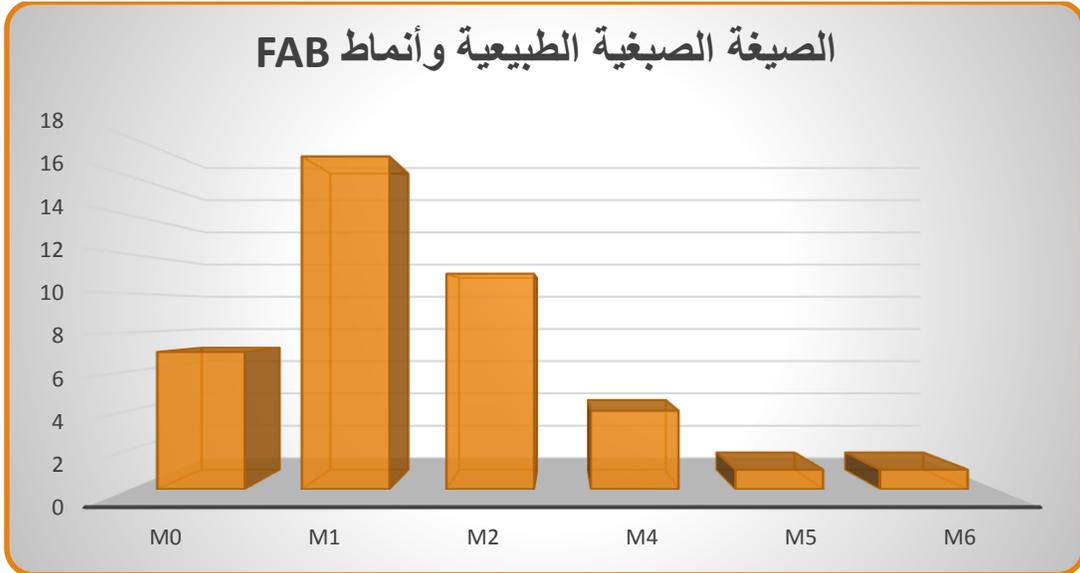
وجد شيوع الصيغة الصبغية الطبيعية في العقد السادس من العمر (10 مرضى) يليها العقد الثالث من العمر (8 مرضى)، حيث يلاحظ شيوع النمط النووي الطبيعي في فترة البلوغ المتأخر late adulthood وتتناقص في فترة المراهقة وعند كبار السن.

وحسب المحافظات السورية تأتي محافظة الحسكة في المرتبة الأولى لشيوع الإصابة مع صيغة صبغية طبيعية (7 مرضى) ثم محافظتي دمشق وريف دمشق (6 مرضى).

Count		سكن المرضى											Total
		دمشق	دمشق ريف	درعا	القيطرة	حمص	حماة	اللاذقية	ديرالزور	الحسكة	ادلب	السويداء	
الشذوذ الصبغي	normal	6	6	3	3	4	2	1	1	7	5	3	41

وحصلنا على النتائج التالية عند مقارنة الصيغة الصبغية الطبيعية مع أصناف FAB:

Count		نمط fab						Total
		m0	m1	m2	m4	m5	m6	
الشذوذ الصبغي	normal	7	17	11	4	1	1	41



بلغ عدد المرضى مع الابيضاض النقوي الحاد M1 وصيغة صبغية طبيعية 17 مريضاً، والمرضى مع صيغة صبغية طبيعية وإصابة M2 11 مريضاً، بينما كان عدد المرضى مع نمط نووي طبيعي و نمط M0 7 مرضى.

**ثانياً: تصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية:**

يصنف المرضى إلى ثلاث مجموعات إنذارية:

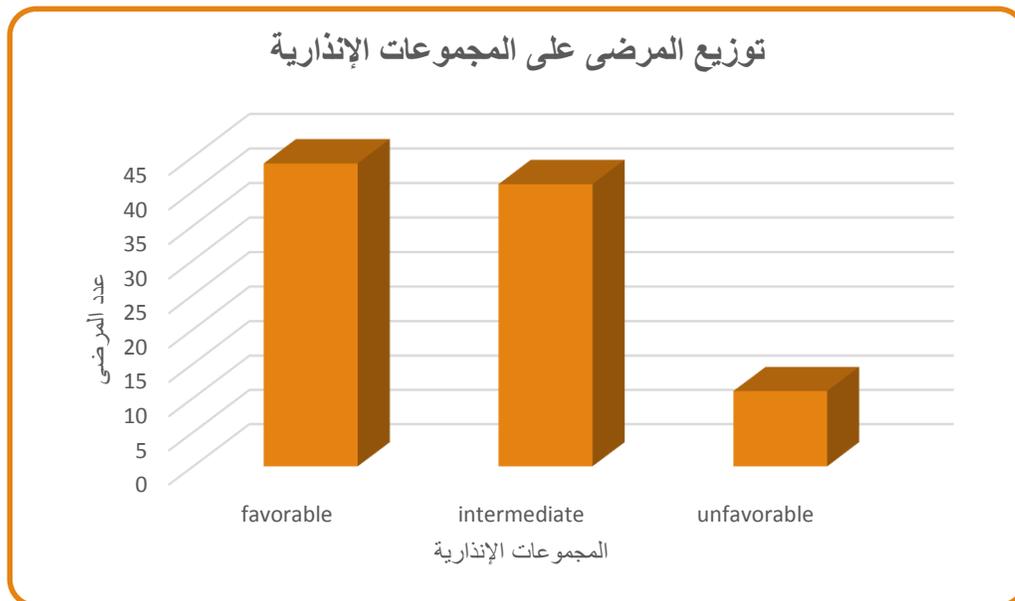
- مجموعة الإنذار الجيد Favorable
- مجموعة الإنذار المتوسط Intermediate
- مجموعة الإنذار السيء Unfavorable

وتم توزيع مرضى الدراسة على هذه المجموعات الإنذارية حسب الشذوذ الصبغي المكتشف ونظراً لعدم إمكانية إجراء الطفرات الجينية لدى مرضى دراستنا تم اعتبار المرضى طبيعيين الصيغة الصبغية ضمن مجموعة الإنذار المتوسط.

حدث تغيير كبير في تصنيف مجموعة الإنذار المتوسط حيث كانت تضم المرضى طبيعيين الصيغة الصبغية، وبعد اكتشاف الطفرات الجينية تم تصنيف هؤلاء المرضى ضمن المجموعات الإنذارية المختلفة السابقة. في دراستنا لم يتم إجراء تحليل الطفرات الجينية فسنقوم باعتماد التصنيفات القديمة حسب الدراسات العالمية وتصنيف هؤلاء المرضى ضمن مجموعة الإنذار المتوسط ومتابعة دراسات أخرى لتصنيف هؤلاء المرضى بشكل أفضل مستقبلاً.

بلغ عدد المرضى مع صيغة صبغية طبيعية 41 مريضاً بنسبة 42.7%.

المجموعات الإنذارية					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	favorable	44	45.8	45.8	45.8
	intermediate	41	42.7	42.7	88.5
	unfavorable	11	11.5	11.5	100.0
	Total	96	100.0	100.0	



بلغ عدد المرضى الذين اكتشف لديهم إزفاء (8,21) 8 مرضى بنسبة 8.3% وإزفاء (15,17) 33 مريضاً بنسبة 34.4% وانقلاب 16 3 مرضى بنسبة 3.1%.  
بلغ مجموع هؤلاء المرضى 45 مريضاً من عينة الدراسة البالغة 96 مريضاً بنسبة 45.8%.

بلغ عدد المرضى مع صيغة صبغية معقدة أكثر من 5 شذوذات 4 مرضى وأقل من 5 شذوذات مريضين بمجموع 6 مرضى وبنسبة 6.3%، بلغ عدد المرضى مع شذوذ 11q23 مريضين بنسبة 2.1% وعدد المرضى الذين شخص لديهم شذوذات أخرى 3 مرضى بنسبة 3.1%. وبالمجموع بلغ عدد مرضى هذه المجموعة الإنذارية 11 مريضاً بنسبة 11.5% من عينة الدراسة.

### علاقة المجموعات الإنذارية ببعض المتغيرات ضمن عينة الدراسة:

#### العلاقة مع جنس المرضى:

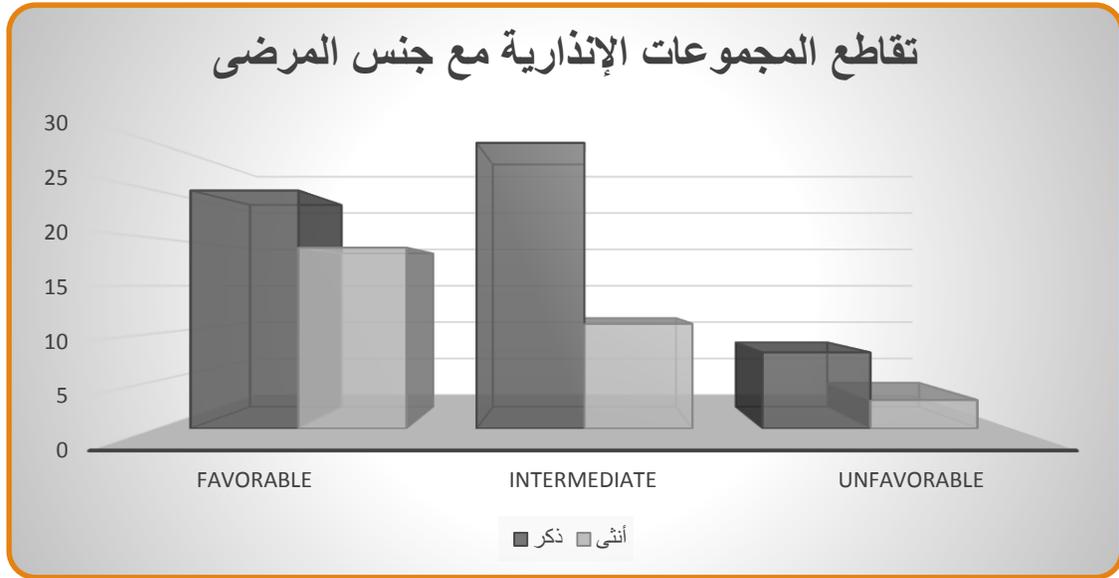
Crosstabulation جنس المرضى * المجموعة الإنذارية					
Count					
		المجموعة الإنذارية			Total
		favorable	intermediate	unfavorable	
جنس المرضى	ذكر	25	30	8	63
	أنثى	19	11	3	33
Total		44	41	11	96

وبإجراء اختبار كاي مربع يتوضح لدينا  $P \text{ value} = 0.247$  فلا دليل على وجود قيمة إحصائية مهمة وعلاقة بين جنس المرضى والمجموعات الإنذارية المختلفة.

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.794 <sup>a</sup>	2	.247
Likelihood Ratio	2.796	2	.247
Linear-by-Linear Association	2.179	1	.140
N of Valid Cases	96		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.78.



بلغ عدد الذكور في مجموعة الإنذار المفضل 25 مريضاً ذكراً مقابل 19 أنثى بنسبة 1.3\1، وفي مجموعة الإنذار المتوسط كانت النسبة 2.7\1، أما مجموعة الإنذار غير المفضل فعدد المرضى الذكور 8 مريضاً وعدد المرضى الإناث 3 مريضات بنسبة 2.6\1.

#### العلاقة مع المناطق السورية:

بمقاطعة المجموعات الإنذارية مع المحافظات السورية يتبين لدينا النتائج التالية:

Crosstabulation سكن المرضى * المجموعة الإنذارية					
Count					
		المجموعة الإنذارية			Total
		favorable	intermediate	unfavorable	
سكن المرضى	دمشق	0	6	0	6
	ريف دمشق	8	6	1	15
	درعا	0	3	0	3
	القنيطرة	0	3	0	3
	حمص	4	4	1	9
	حماة	5	2	1	8
	طرطوس	3	0	0	3
	اللاذقية	2	1	0	3
	دير الزور	5	1	0	6
	الحسكة	11	7	3	21

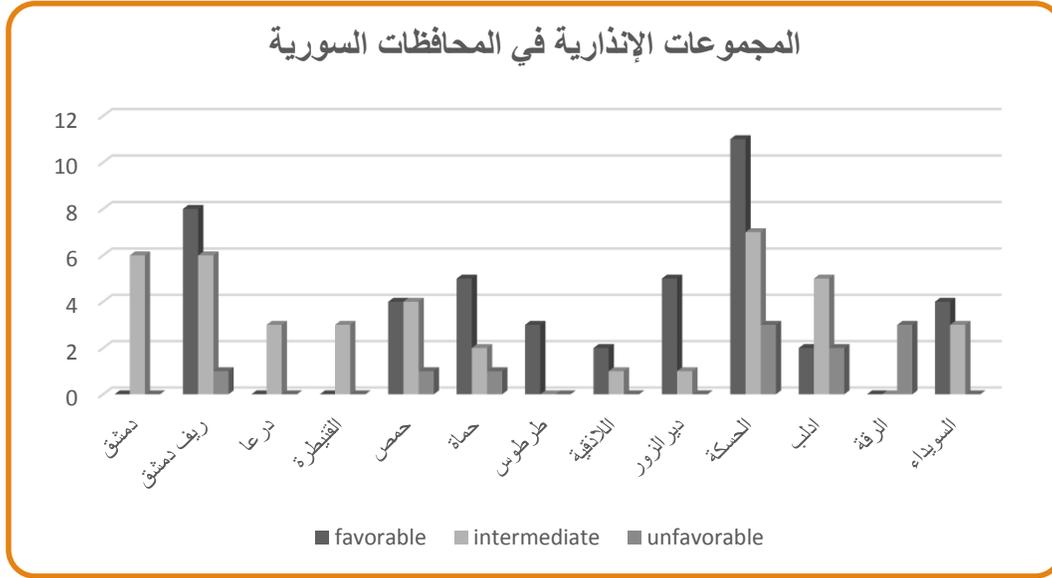
	اللب	2	5	2	9
	الرقعة	0	0	3	3
	السويداء	4	3	0	7
Total		44	41	11	96

وبإجراء اختبار كاي مربع يتبين قيمة  $P \text{ value} = 0.001$  مع قيمة مهمة جداً إحصائية توضح وجود علاقة إحصائية بين المجموعات الإدارية والمناطق السورية المختلفة.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	52.722 <sup>a</sup>	24	<b>.001</b>
Likelihood Ratio	49.858	24	.001
Linear-by-Linear Association	.014	1	.906
N of Valid Cases	96		

a. 35 cells (89.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .34.



تأتي محافظة الحسكة في المرتبة الأولى في مجموعة الإنذار المفضلة favorable 11 مريضاً، تليها محافظة ريف دمشق 8 مرضى، أما مجموعة الإنذار المتوسطة فمحافظة الحسكة 7 مرضى بينما محافظتي دمشق وريف دمشق بمجموع 12 مريض، ويلاحظ زيادة المجموعة الإنذارية غير المفضلة في محافظة الرقة 3 مرضى.

### ثالثاً: العلاقة مع عمر المرضى:

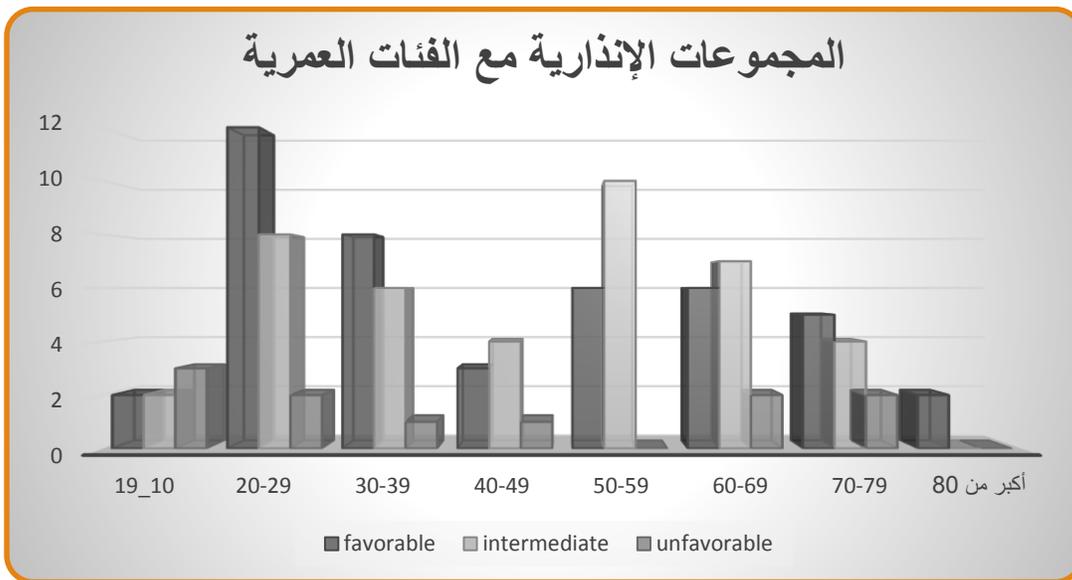
Crosstabulation المجموعة الإنذارية * عمر المرضى										
Count										
		عمر المرضى							Total	
		10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79		أكبر من 80
المجموعة الإنذارية	favorable	2	12	8	3	6	6	5	2	44
	intermediate	2	8	6	4	10	7	4	0	41
	unfavorable	3	2	1	1	0	2	2	0	11
Total		7	22	15	8	16	15	11	2	96

وبإجراء اختبار كاي مربع يتبين لدينا قيمة  $P \text{ value}=0.386$  وهي قيمة غير مهمة إحصائياً حيث لا توجد علاقة مهمة بين المجموعات الإنذارية وعمر المرضى في مجموعة الدراسة.

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.881 <sup>a</sup>	14	<b>.386</b>
Likelihood Ratio	14.899	14	.385
Linear-by-Linear Association	.123	1	.726
N of Valid Cases	96		

a. 15 cells (62.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .23.

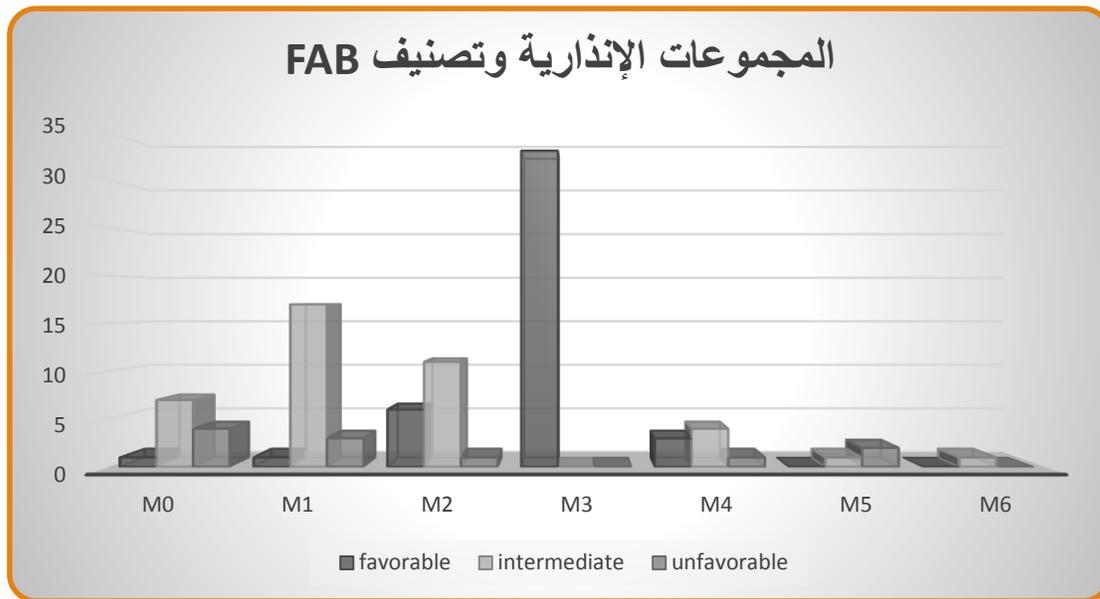


نلاحظ شيوع المجموعة الإنذارية الجيدة في العقدین الثالث والرابع من العمر، ومجموعة الخطر المتوسط في العقد السادس من العمر، ويبقى العقد الثاني من العمر ذو انذار سيء للإصابة بالابيضاض النقوي الحاد.

يلاحظ أن مجموعة الإنذار المفضل يغلب عليها المرضى البالغون الشباب ( young adult).

#### رابعاً: العلاقة مع نمط FAB:

المجموعة الإنذارية*نمط FAB Crosstabulation		نمط fab							Total
Count		m0	m1	m2	m3	m4	m5	m6	
المجموعة الإنذارية	favorable	1	1	6	33	3	0	0	44
	intermediate	7	17	11	0	4	1	1	41
	unfavorable	4	3	1	0	1	2	0	11
Total		12	21	18	33	8	3	1	96



نلاحظ شيوع إصابة AMLm3 في المجموعة الإنذارية الجيدة 33 مريضاً، والإصابة بـ AMLm1 في مجموعة الخطر المتوسط أما مجموعة الخطر العالي أو غير المفضلة فتشيع إصابة AMLm0.

وعند إجراء اختبار كاي مربع نحصل على قيمة  $P \text{ value} = 0.001$  وهي ذات دلالة إحصائية مهمة جداً مما يؤكد نتائج الدراسات العالمية حول وجود علاقة بين المجموعات الإنذارية ونمط fab والشذوذات الصبغية.

hi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	77.021 <sup>a</sup>	12	.000
Likelihood Ratio	90.619	12	.000
Linear-by-Linear Association	13.749	1	.000
N of Valid Cases	96		

a. 13 cells (61.9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .11.

### والجداول التالية تلخص عدد وعناصر الدراسة ونتائجها:

Sample characteristics	خصائص العينة
عدد المرضى	96 مريضاً
الذكور	63 مريضاً (65.6%)
الإناث	33 مريضة (34.4%)
نسبة الذكور إلى الإناث	1:1.9
متوسط أعمار المرضى	44.9 سنة
أكبر عمر	82 سنة
أصغر عمر	16 سنة
10-19 سنة	7.3%
20-29 سنة	22.9%
30-39 سنة	15.6%
40-49 سنة	8.3%
50-59 سنة	16.7%

69-60 سنة	15.6%
70-79 سنة	11.5%
أكبر من 80 سنة	2.1%

توزع المرضى على المحافظات	
دمشق	6 مرضى (6.3%)
ريف دمشق	15 مريض (15.6%)
درعا	3 مرضى (3.1%)
القنيطرة	3 مرضى (3.1%)
حمص	9 مرضى (9.4%)
حماة	8 مرضى (8.3%)
طرطوس	3 مرضى (3.1%)
اللاذقية	3 مرضى (3.1%)
دير الزور	6 مرضى (6.3%)
الحسكة	21 مريض (21.9%)
ادلب	9 مرضى (9.4%)
الرقبة	3 مرضى (3.1%)
السويداء	7 مرضى (7.3%)
توزع المرضى حسب نمط FAB	
AMLm0	12 مريض (12.5%)
AMLm1	21 مريض (21.9%)
AMLm2	18 مريض (18.8%)
AMLm3	33 مريض (34.4%)
AMLm4	8 مرضى (8.3%)
AMLm5	3 مرضى (3.1%)
AMLm6	1 مريض (1%)
AMLm7	0 مريض

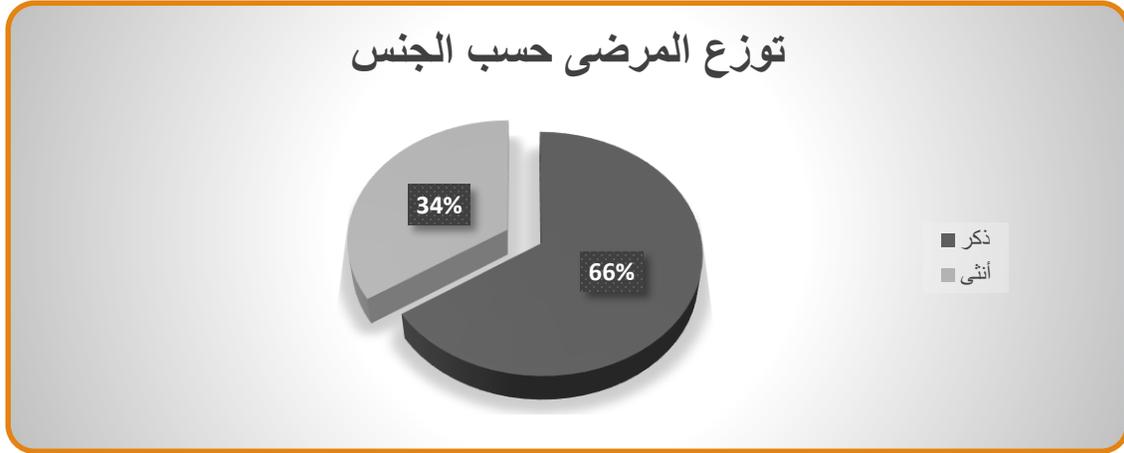
**والجدول التالي يلخص الشذوذات الصبغية والمجموعات الإنذارية للمرضى:**

توزع الشذوذات الصبغية	
Normal	41 مريض (42.4%)
t(8,21)	8 مرضى (8.3%)
t(15,17)	33 مريض (34.4%)
Inv(16)	3 مرضى (3.1%)
11q23	2 مريضين (2.1%)
Complex<5	2 مريضين (2.1%)
Complex>5	4 مرضى (4.2%)
other	3 مرضى (3.1%)
توزع المجموعات الإنذارية	
Favorable	44 مريض (45.8%)
Intermediate	41 مريض (42.7%)
Unfavorable	11 مريض (11.5%)

## مناقشة نتائج الدراسة:

### التوزع حسب الجنس:

بلغ عدد مرضى الدراسة 96 مريضاً، بلغ عدد الذكور 63 مريضاً بنسبة 65.6% وعدد الإناث 33 مريضة بنسبة 34.4% وبنسبة ذكور/إناث تقريباً 1.9/1 هي أكبر من النسب العالمية قليلاً حيث أن معظم نتائج الدراسات حصلت على نتائج بين 1.2/1 و1.3/1 لكن مع قيمة  $P = 0.002$  وهي مهمة من الناحية الإحصائية ضمن عينة دراستنا ويعزى ذلك إلى التوزع الديمغرافي للذكور والإناث في بلدنا حيث يلاحظ زيادة نسبة الذكور إلى الإناث إحصائياً بشكل عام في سوريا والدراسات العالمية تعطي أسباباً متعددة من ناحية الهرمونات الذكرية وبعض العوامل الانتانية.



هذه النسبة تتغير حسب المجموعات العمرية المحددة بالدراسة، فتسيطر إصابة الذكور في العقد الثاني (10-19 سنة) بنسبة (6/1) وفي العقد الرابع تسيطر إصابة الذكور كاملاً، تتساوى الإصابة بين الذكور والإناث في دراستنا في العقد الثالث بنسبة (1/1)، وتسيطر إصابة الإناث في العقد الثالث (11 مريضة) بينما العقد السادس والثامن بنسبة

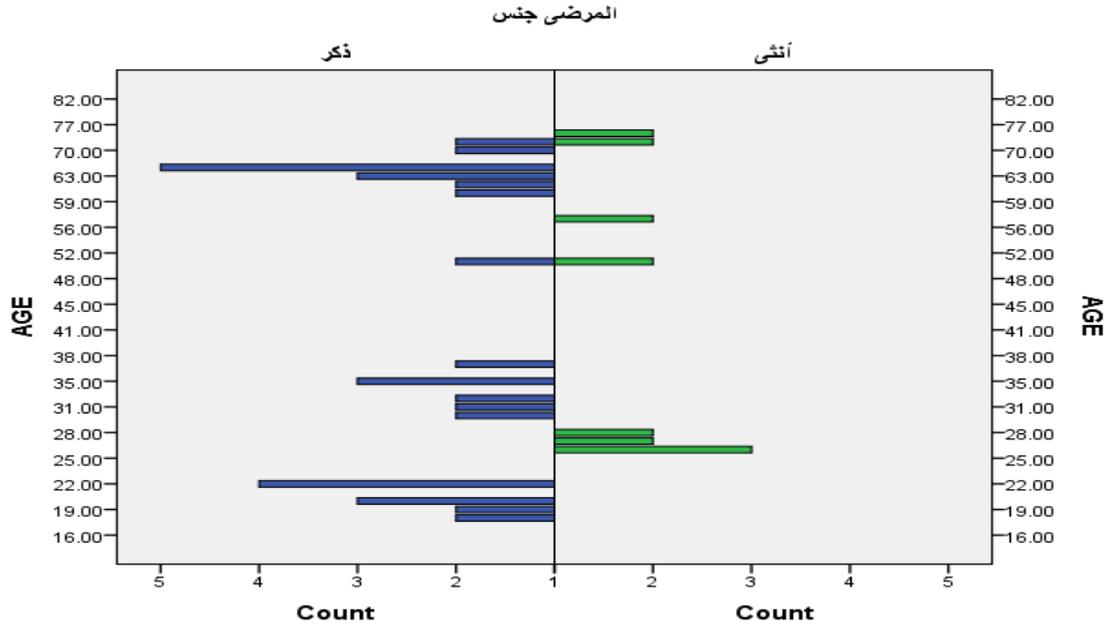
#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20.063 <sup>a</sup>	7	<b>.005</b>
Likelihood Ratio	25.084	7	.001
Linear-by-Linear Association	.679	1	.410
N of Valid Cases	96		

a. 6 cells (37.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .69.

(1.2/1) لكليهما. وذلك مع قيمة  $P = 0.05$  وهي قيمة مهمة إحصائياً على مستوى دراستنا.

ويلاحظ وجود ذروة عمرية لدى الذكور بعمر 64 سنة وذروة أصغر بعمر 22 سنة ولدى الإناث بعمر 27 سنة، ويلاحظ نسبة إصابة الذكور أكبر في فترة المراهقة والبلوغ المبكر ويعزى ذلك غالباً إلى زيادة نسبة الشباب الذكور في مجتمعنا وتعرضهم أكثر لعوامل معينة بيئية أو مهنية مما يستدعي البحث عن أسباب هذه الذروة المبكرة.



### التوزيع حسب المناطق السورية:

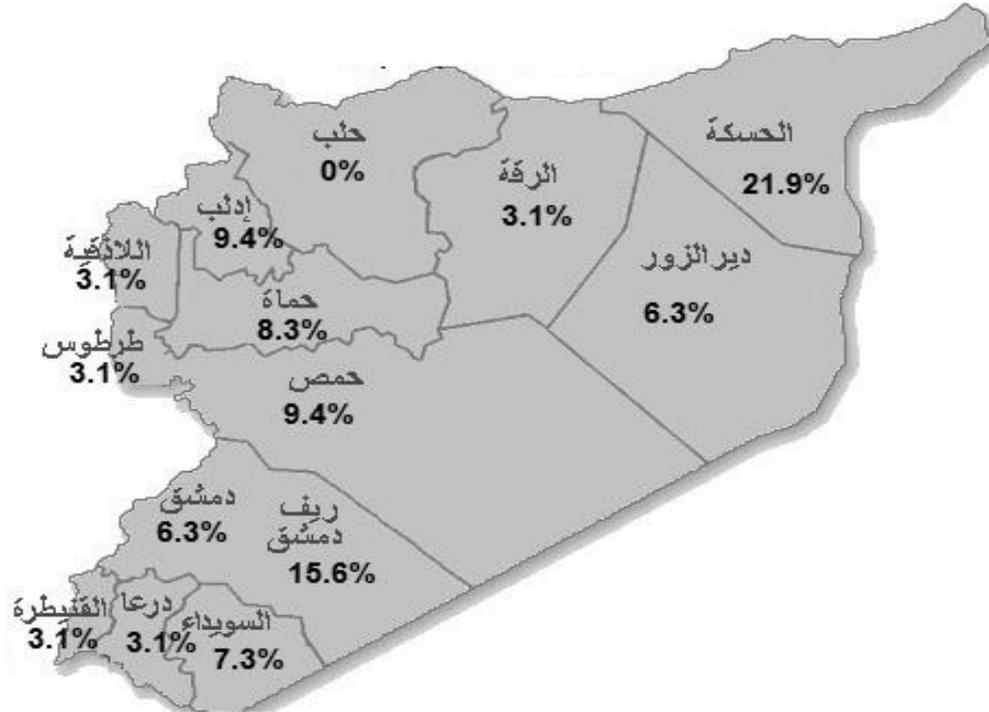
جميع المرضى المشاركين بالدراسة هم من الجنسية السورية.

جميع المرضى المراجعين للمشفى والمنضمين للدراسة تم التأكد منهم جيداً من مكان السكن والمحافظة الأصل القادمين منها نظراً لوجود حالات نزوح داخلي كبير ضمن القطر واختلاف مكان السكن عن المحافظة الأصل.

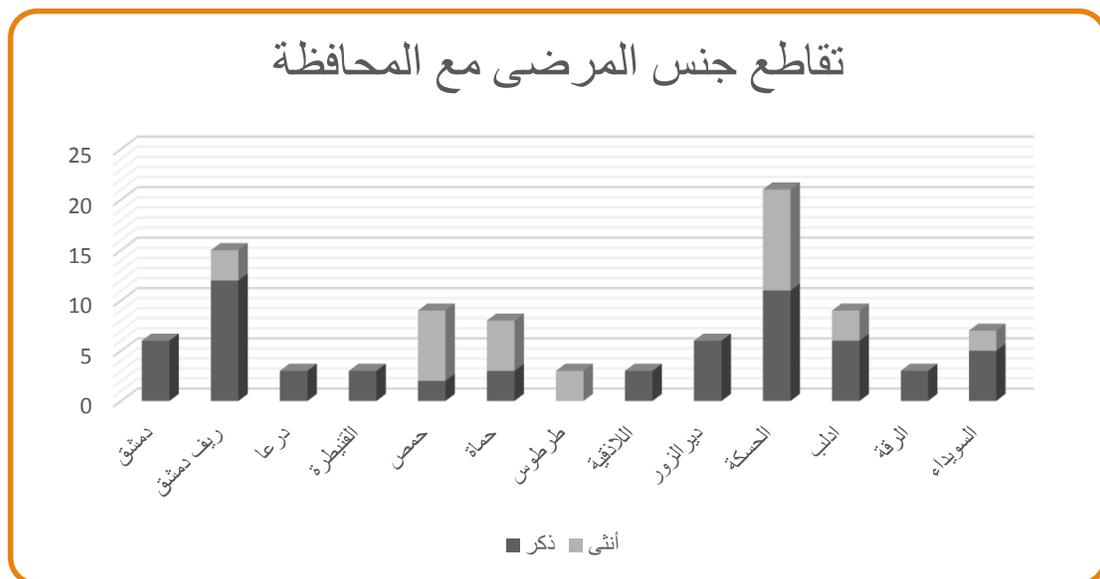
أكثر المناطق إصابة كانت محافظة الحسكة بنسبة 21.9% (96/21) بينما سجلت أقل المحافظات إصابة كل من درعا، القنيطرة، طرطوس، اللاذقية والرقبة بنسب متشابهة 3.1% (96/3).

بلغ عدد مرضى محافظتي دمشق وريفها 21 مريضاً (6 و15 مريضاً بالترتيب) وهي مشابهة بالعدد لمحافظة الحسكة وحدها مع قيمة  $P < 0.001$  وهي مهمة جداً من الناحية الإحصائية وتعطي أهمية في الأوضاع الراهنة أو السابقة حول البحث عن سبب معين

للإصابة في محافظة دون أخرى علماً أن هناك دور كبير لبعض العوامل العضوية أو الكيماوية في تحريض الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد وهي مثبتة عالمياً.



لوحظ نسبة إصابة الذكور أعلى في محافظتي ريف دمشق والحسكة بنسبة متشابهة تقريباً 19% من كامل إصابة الذكور. بينما كانت محافظة الحسكة الأعلى بإصابات الإناث بنسبة 30.3% تليها محافظة حمص بنسبة 21.2% من عدد المريضات الإناث.



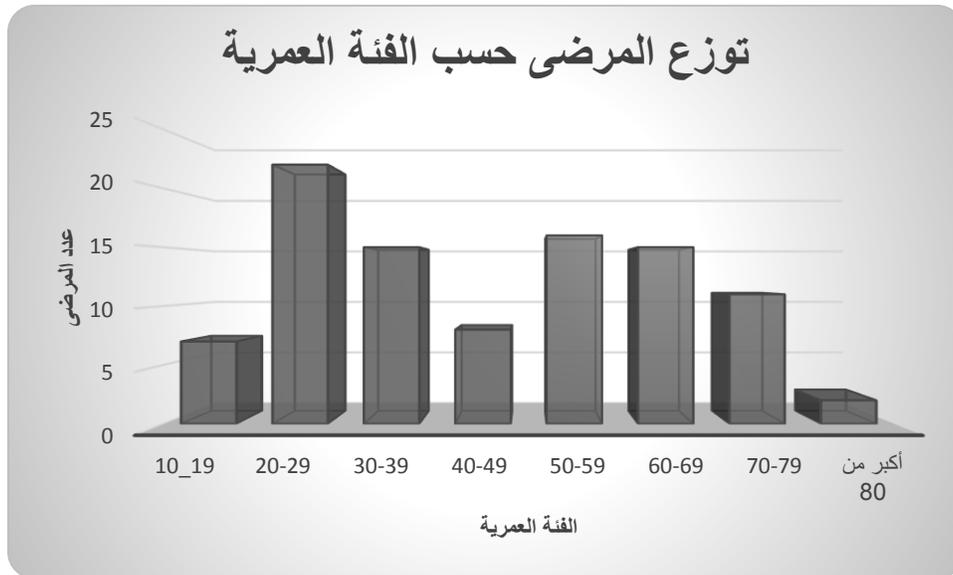
تسيطر إصابة الذكور في المنطقة الجنوبية 29 مريض ذكر مقابل 5 مريضات أنثى بنسبة (5/1) وتسيطر إصابة الإناث في المنطقة الوسطى 12 مريضة أنثى مقابل 5 ذكور وتتساوى الإصابة في المناطق الساحلية والحسكة بنسبة 1/1 مع قيمة مهمة جداً من الناحية الإحصائية مع  $P = 0.002$  مما يدل على وجود علاقة بين الإصابة حسب المنطقة وجنس المرضى قد يكون بسبب عوامل وراثية معينة أو طفرات جينية وقد يكون بسبب تعرض الذكور الأكبر لعوامل عضوية أو بيئية قد تكون مرتبطة بمكان إقامتهم.

### التوزيع حسب الفئات العمرية:

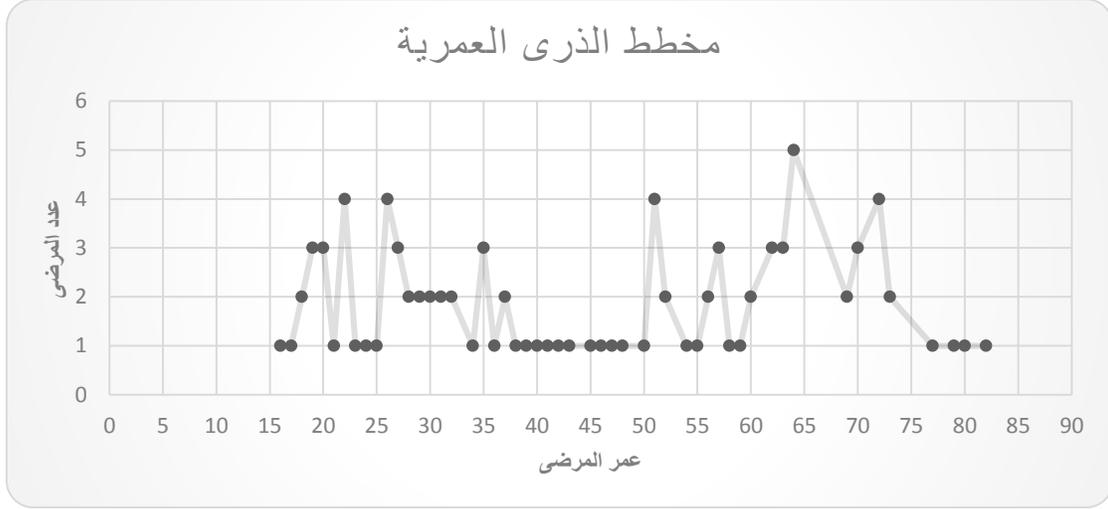
تم تقسيم مرضى الدراسة إلى عقود عمرية لسهولة التعامل مع العمر ولاختلاف الدراسات حول تحديد الفئات العمرية المدروسة وتقسيماتها، كل عقد عمري عبارة عن عشر سنوات وتم دراسة توزيع المرضى في هذه الفئات.

بلغ عدد مرضى العقد الثالث (20-29) 22 مريضاً بنسبة 22.9% وعدد المرضى العقد السادس 16 مريضاً بنسبة 16.7% وأقل عدد مرضى في العقد التاسع فقط مريضين بنسبة 2.1% مع قيمة  $P = 0.002$  وهي قيمة مهمة من الناحية الإحصائية حيث تبين شيوع الإصابة في مرحلة الشباب بشكل عام إضافة إلى الذروة التقليدية المثبتة بالدراسات العالمية في مرحلة الكهولة وقد يعزى إلى تعرض هذه الفئة لعوامل معينة بيئية وهي تعتبر الفئة الكبرى في مجتمعنا.

بلغ متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة بشكل عام 44.9 سنة.



وبالرغم من وجود ذروة عمرية غريبة في دراستنا وهي في العقد الثالث للعمر قد يكون لها ارتباط بعوامل بيئية وبائية معينة أو بانخفاض مستوى عمر الأفراد لدينا في الفترة الحالية وباعتبار سورية من الدول الشابة مازال هناك ذروة عمرية واحدة هي الأعلى ومثابها للدراسات العالمية تقريباً بعمر 64 سنة وبنسبة 5.2% من كامل أعمار المرضى.



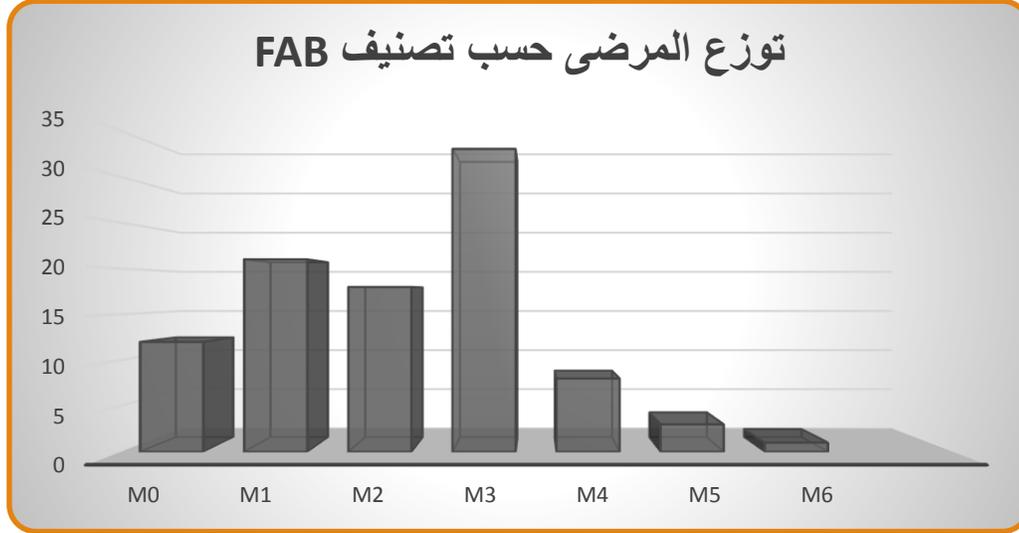
وجد شيوع الإصابة في العقد الثالث في محافظة ريف دمشق (5 مرضى) وشيوع الإصابة بالعقد السادس في محافظة حمص (5 مرضى) وتشابه نسب الشيوع بين العقدين الثالث والثامن في محافظة الحسكة (5 مرضى لكليهما) مع قيمة  $P < 0.001$  وهي مهمة جداً من الناحية الإحصائية مما يدل على وجود علاقة بين الإصابة بعمر معين والمحافظة السورية وقد يكون هناك سبب متعلق بالوراثة أو التعرض لبعض العوامل المرتبطة بأحداث معينة ويجب إجراء دراسات أكبر حول هذه الأسباب.

كان أصغر مريض بعمر 16 سنة من محافظة الرقة بينما سجلت محافظة السويداء أكبر عمر للإصابة بعمر 82 سنة مع  $P = 0.003$  وهي قيمة مهمة من الناحية الإحصائية. مما سبق نلاحظ حدوث الإصابة باكراً لدى المرضى الداخليين في الدراسة رغم استمرار بقاء الذروة العمرية التقليدية لدى مرضى AML وهذا الأمر بحاجة لدراسة سببية معمقة لدى مرضى بلدنا.

### التوزع حسب نمط الابيضاض تبعاً لتصنيف FAB:

يقسم هذا التصنيف مرضى الابيضاض النقوي الحاد إلى تحت أنماط تبعاً للشكل الخلوي والتلويحات الخلوية والتنميط المناعي (M0-M7) Flowcytometry.

تم تشخيص جميع المرضى عن طريق إجراء بزل نقي وإجراء التنميط المناعي أما التلويينات الخلوية مثل أسود السودان أو البيروكسيداز النقية فهي تجرى بشكل انتقائي عند بعض المرضى.



لوحظ أن نسبة الإصابة بـ AMLm3 (سليفات النقي) هي الغالبة بعدد 33 مريض وبنسبة 34.4% ربما يعود ذلك إلى توفر دواء ATRA النوعي مجاناً في مشافي التعليم العالي نظراً لغلاء ثمنه وحيث أن كل المرضى تم تشخيصهم في المشافي الجامعية ولم يحولوا لتلقي الدواء بالإمكان اعتماد هذه النتيجة وعدم اعتبارها انحيازاً سلبياً حيث أن بعض الدراسات العالمية الكبرى استنتجت مرضى الابيضاض بالسليفات النقية، وAMLm2 تالياً 21 مريضاً بنسبة 21.9% ويليها AMLm1 18 مريضاً بنسبة 18.8% ولم تسجل أية حالة AMLm7 مع قيمة  $P < 0.001$  وهي مهمة إحصائياً ضمن عينة الدراسة.

وبإجراء مقارنة إحصائية بين نسبة إصابة الذكور والإناث بكل نمط من أنماط FAB نجد تقريباً نسب متشابهة بين كل الأنماط عدا M3 حيث تسيطر إصابة الذكور في كل تحت الأنماط من أنماط FAB مع  $P \text{ Value}=0.887$  وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية مما يدل على عدم وجود علاقة مهمة بين إصابة الذكور والإناث ونمط fab وهذا مشابه للدراسات العالمية المعتمدة.

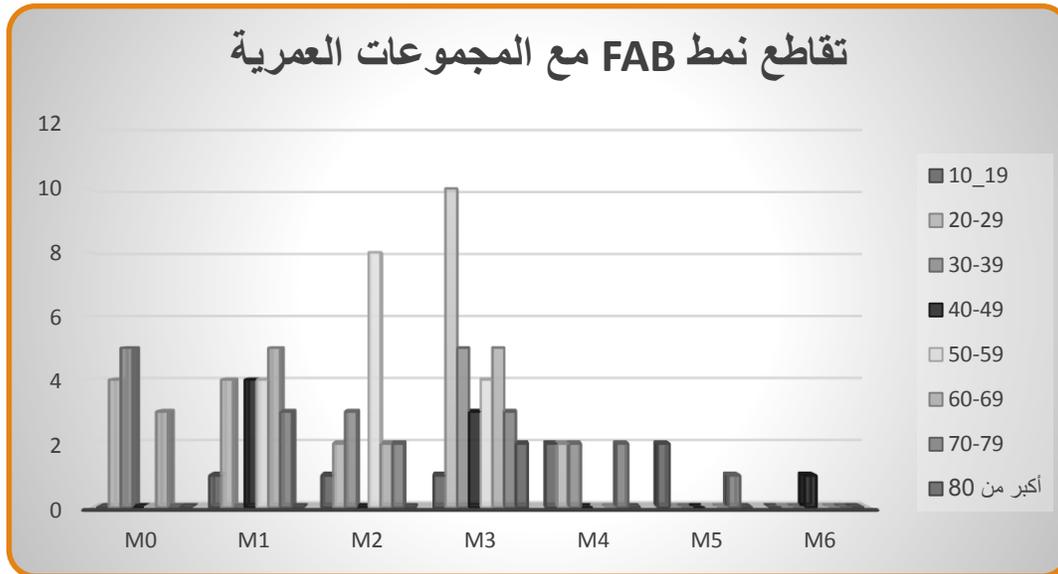
ولدى دراسة الفئات العمرية المحددة بدراستنا لوحظ شيوع الإصابة بـ AMLm3 في العقد الثالث للعمر (10 مرضى)، وإصابة AMLm2 في العقد السادس للعمر (8 مرضى)، أما AMLm0 فشيوعه تقريباً في العقد الرابع (5 مرضى) مع قيمة إحصائية لـ  $P \text{ Value}=0.002$  وهي مهمة من الناحية الإحصائية في دراستنا.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	74.143 <sup>a</sup>	42	<b>.002</b>
Likelihood Ratio	67.973	42	.007
Linear-by-Linear Association	.436	1	.509
N of Valid Cases	96		

a. 52 cells (92.9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .02.

ما يشير إلى ارتباط بين الفئات العمرية وأنماط FAB بشكل واضح في دراستنا حيث يشيع النمط m3 عند الشباب البالغين والدراسات العالمية تثبت نسب حدوث كبيرة ترتفع من عمر 10 سنوات حتى عمر 60 سنة وتتنخفض بعدها دون معرفة الأسباب بشكل كامل.



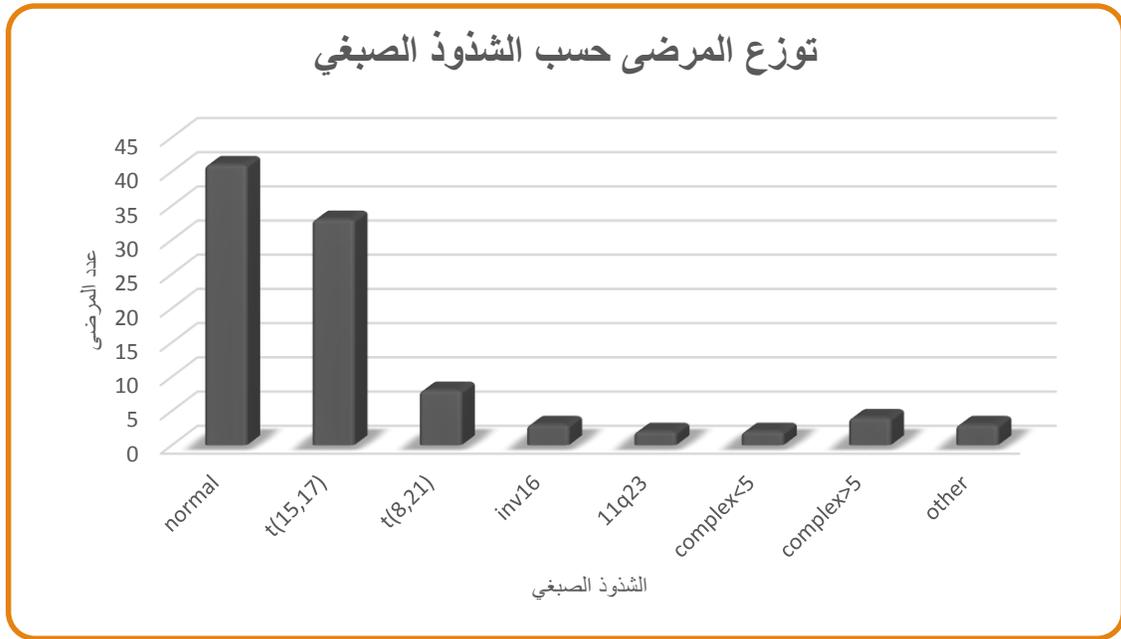
تم دراسة توزيع أنماط FAB في المحافظات السورية أيضاً فوجد شيوع الإصابة بـ AMLm1 في محافظة دمشق (6 مرضى بنسبة 100%) وإصابة AMLm2 في محافظة ريف دمشق (6 مرضى) بينما يشيع النمط AMLm0 في محافظة ادلب والنمط AMLm3 في محافظة الحسكة (9 مرضى) بينما كانت الحالة الوحيدة من محافظة اللاذقية هي AMLm6. مع قيمة  $P < 0.001$  وهي قيمة مهمة جداً إحصائياً في عينة دراستنا وتفترض وجود علاقة بين أنماط fab والمناطق السورية المختلفة.

مما يفترض إجراء دراسات محددة للبحث عن أسباب الإصابة بكل نمط ضمن هذه المحافظات حيث من المعروف ارتباط الإصابة بالابيضاض مع بعض العوامل البيئية.

## مناقشة نتائج الشذوذات الصبغية في دراستنا:

وهو المحور الأساسي للدراسة حيث تمت دراسة الشذوذات الصبغية لعينة الدراسة حيث بلغ عدد المرضى 96 مريضاً أجروا جميعاً نمط نووي karyotype وكانت النتائج كمايلي:

الصيغة الصبغية الطبيعية 41 مريضاً بنسبة 42.7% وهي النسبة الكبرى في دراستنا، إزفاء (15,17) 33 مريضاً بنسبة 34.4% من كامل عينة المرضى ونسبة 60% من المرضى الذين يملكون شذوذاً صبغياً محدداً وهو الشذوذ الصبغي الأشيع في دراستنا، إزفاء (8,21) 8 مرضى بنسبة 8.3%، انقلاب 16 3 مرضى بنسبة 3.1%، شذوذ 11q23 مريضين بنسبة 2.1%، تم تقسيم الصيغة الصبغية المختلطة إلى  $5 <$  شذوذات و  $5 >$  شذوذات حسب الدراسات العالمية المختلفة وكانت النسب لأقل من 5 شذوذات مريضين بنسبة 2.1% وأكثر من 5 شذوذات 4 مرضى بنسبة 4.2% وبمجموع 6 مرضى للصيغة الصبغية المختلطة وبنسبة 6.3% لكليهما، بينما كانت الشذوذات الصبغية الأخرى القليلة المشاهدة لدى مرضى AML موجودة عند 3 مرضى فقط بنسبة 3.1% وهي إزفاء (6,9) مريضين وحذف الذراع القصير للصبغي 12 (Del 12p) مريض واحد. هذه النتائج مع قيمة  $P < 0.001$  وهي مشابهة لنتائج الدراسات العالمية مع فرق في قيم الإزفاء (15,17) حيث حصلنا على قيم أعلى من الدراسات العالمية المشابهة والتي حصلت على نتائج أعلى في الشذوذات الصبغية النادرة وأقرب نتائج لهذا الإزفاء كانت الدراسة الصينية.



ولدى دراسة هذه النتائج مع جنس المرضى في عينة الدراسة نجد أن نسب إصابة الذكور بشذوذات صبغية معينة هي أعلى من إصابة الإناث وهي كمايلي:

الصيغة الصبغية الطبيعية 30 ذكراً مقابل 11 أنثى (2.7\1).

إزفاء (15,17) 19 ذكراً مقابل 14 أنثى (1.3\1).

إزفاء (8,21) 5 ذكور مقابل 3 إناث (1.6\1).

الصيغة الصبغية المختلطة 5 ذكور مقابل أنثى واحدة (5\1).

الشذوذات الصبغية الأخرى 3 مرضى ذكور.

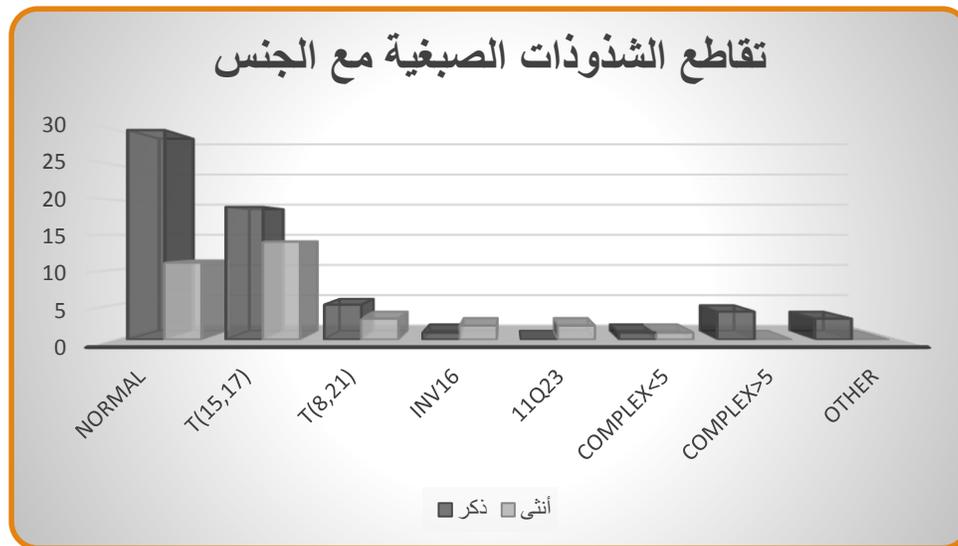
بينما كانت إصابة الإناث هي الأعلى في الشذوذات الصبغية التالية:

انقلاب الصبغي 16 مريضتين مقابل مريض ذكر واحد.

شذوذات 11q23 مريضتين دون أي إصابة لدى الذكور.

مع قيمة  $P = 0.134$  وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية بشكل كبير مما يوضح عدم وجود علاقة بين الشذوذات الصبغية وجنس المرضى رغم شيوع الإصابة في بعض الشذوذات الصبغية والتي قد تعزى عند الذكور إلى التعرض الأكبر لدى الذكور لبعض العوامل البيئية أو العضوية التي قد يكون لها دور في حدوث هذه التبدلات.

يلاحظ شيوع الإصابات الصبغية في العقد الثالث من العمر (20-29 سنة) بشكل عام 22 مريضاً مع قيمة  $P = 0.368$  وهي غير مهمة إحصائياً فلا علاقة بين الشذوذات الصبغية وفئة عمرية معينة ضمن عينة دراستنا.



ويلاحظ بمقارنة نتائج الانتشار في المحافظات السورية شيوع النمط النووي الطبيعي في محافظة الحسكة (7 مرضى) ومحافظة دمشق وريفها بمجموع (12 مرضى)، وتشيع الاضطرابات الصبغية بشكل عام في محافظة الحسكة أيضاً 14 مريضاً من مجموع المرضى الذين لديهم اضطرابات صبغية تليها محافظة ريف دمشق 9 مرضى ويوضح الجدول التالي الاضطرابات الصبغية الأكثر شيوعاً في المحافظات السورية:

دمشق	ريف دمشق	درعا	القنيطرة	حمص	حماه
normal	normal	normal	normal	normal	T(15,17)
طرطوس	اللاذقية	دير الزور	الحسكة	ادلب	الرقية
T(15,17)	T(15,17)	T(15,17)	T(15,17)	normal	other
السويداء					
Normal					
T(15,17)					

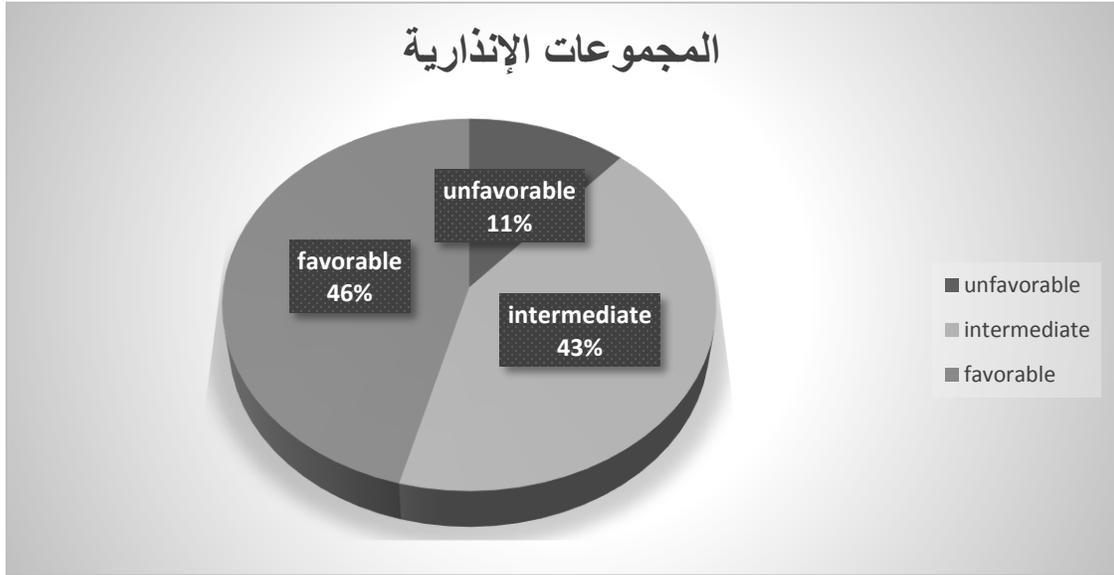
هذه النتائج مع قيمة **P=0.018** وهي قيمة مهمة إحصائياً مما يؤكد وجود علاقة بين المحافظات السورية وانتشار الشذوذات الصبغية فيها وأن الشذوذ الشائع هو إزفاء (15,17) إضافة إلى الصيغة الصبغية الطبيعية مما يقتضي البحث عن سبب وبائي أو وراثي خاص بكل منطقة ومحاولة ربطه بالإصابة الصبغية. وبدراسة النتائج التي حصلنا عليها وربطها مع أنماط FAB نجد أن النمط AMLm3 هو الأكثر ترافقاً مع اضطراب صبغي إزفاء (15,17) يليه النمط AMLm2 مع إزفاء (8,21) 6 مرضى، يترافق AMLm1 مع الصيغة الصبغية الطبيعية 17 مريضاً، ويشاهد انقلاب 16 بشكل شائع في مرضى m4 3 مرضى والصيغة الصبغية المعقدة complex لدى مرضى AMLm0 3 مرضى أيضاً. شوهدت الشذوذات الصبغية النادرة عند مرضى AMLm5 مريضان من أصل 3 مرضى. وذلك مع قيمة **P Value<0.001** وهي مهمة جداً من الناحية الإحصائية وذلك مشابه أيضاً للدراسات العالمية حيث وجدت الدراسات أن إزفاء (15,17) هو المتهم بإحداث الابيضاض النقوي بالسليفات بالرغم من وجود شذوذات أخرى نادرة تتهم بآلية حدوث هذا النمط وتفسر الدراسات أيضاً باقي النتائج التي حصلنا عليها ومشابهة لدراستنا.

### مناقشة المجموعات الإنذارية الناتجة عن توزيع المرضى حسب الشذوذات الصبغية:

تم تصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية المعتمدة في الدراسات المختلفة وبعد إضافة الطفرات الجينية المكتشفة حديثاً ودورها في إنذار الابيضاض النقوي الحاد،

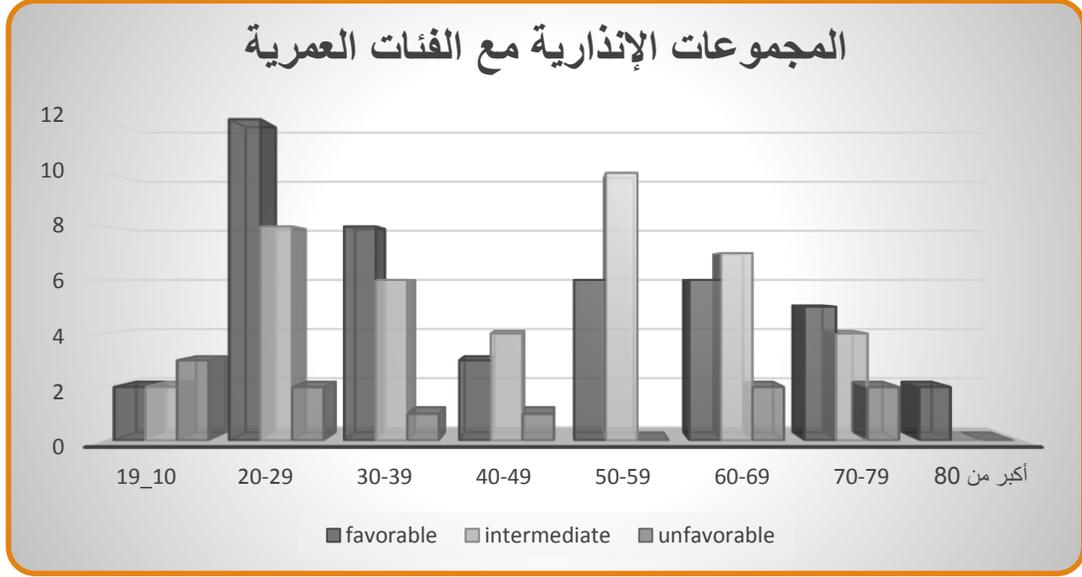
ونظراً لعدم إجراء هذه الطفرات تم إدراج المرضى الذين يملكون نمط نووي طبيعي في مجموعة الإنذار المتوسط Intermediate.

بلغ عدد مرضى المجموعة الإنذارية الجيدة favorable 45 مريضاً من عينة الدراسة البالغة 96 مريضاً وبنسبة 45.8%، بينما بلغ عدد مرضى المجموعة الإنذارية المتوسطة Intermediate 41 مريضاً لديهم صيغة صبغية طبيعية بنسبة 42.7% ومجموعة الخطر غير المفضلة unfavorable 11 مريضاً بنسبة 11.5%. وذلك مع قيمة إحصائية  $P < 0.001$  وهي قيمة مهمة تؤكد نتائج دراستنا حول شيوع المجموعة الإنذارية الجيدة لدى المرضى المراجعين لمشافي التعليم العالي وهذه النتيجة لا تتشابه مع الدراسات العالمية نظراً لأن تلك الدراسات قامت بإجراء الطفرات الجزيئية وأعدت تصنيف مرضى المجموعة المتوسطة ذوو النمط النووي الطبيعي في باقي المجموعات الإنذارية رغم ذلك تتشابه نتائج النمط النووي الطبيعي بين دراستنا وباقي الدراسات العالمية لذلك قد تتغير نتائج هذه المجموعات لدينا في حال إجراء الطفرات الجزيئية وقد حصل على نتائج مشابهة للدراسات العالمية.



ونلاحظ من نتائج الدراسة أن محافظة الحسكة تملك العدد الأكبر من المرضى ضمن مجموعة الخطر الجيد favorable 11 مريض بنسبة 25% تليها محافظة ريف دمشق 8 مرضى بينما تحتل محافظة الرقة المرتبة الأولى في مرضى المجموعة غير المفضلة unfavorable 3 مرضى مع قيمة  $P = 0.001$  وهي قيمة مهمة إحصائياً توضح وجود علاقة بين هذه المجموعات الإنذارية والمناطق السورية المختلفة وبالرغم من انتشار الشذوذات الصبغية ضمن مناطق سورية محددة بذاتها و الذروة العمرية الصغيرة يبقى إنذار المرض في هذه المناطق جيداً ونحن بحاجة لتوسيع الدراسة لتشمل العلاج ونسب الهدأة والبقيا لخمس سنوات.

ولم تحقق نتائج مقارنة المجموعات الإنذارية مع الجنس والفئات العمرية قيم P Value مهمة من الناحية الإحصائية مما يفرض عدم وجود علاقة بين المجموعات الإنذارية وجنس المرضى والفئات العمرية حيث اعتمد تصنيف هذه المجموعات على الشذوذات الصبغية والطفرات الجزيئية دون الأخذ بعين الاعتبار متغيرات الجنس والعمر.



## الدراسات العالمية والإقليمية:

### الدراسات العالمية:

#### أهمية الشذوذات الصبغية في متابعة مرضى الابيضاض النقوي الحاد: دراسة MRC- AML10-1995:(42)

أجريت هذه الدراسة في المملكة المتحدة (بريطانيا) وهي الدراسة الأصلية التي على أساسها وضع التصنيف الإنذاري لمرضى الابيضاض النقوي الحاد.

بدأت الدراسة من عام 1988 إلى عام 1995 وضمت 1699 مريضاً من ضمنهم 364 طفل و1602 بالغ مع 1797 مريضاً مع ابيضاض نقوي حاد حديث التشخيص DE novo. تم دراسة الشذوذات الصبغية بنجاح لدى 1612 مريضاً وإعطاء علاج لهؤلاء المرضى ومقارنة نتائج البقيا والهدأة التامة وتوزيعهم إلى مجموعات إنذارية.

وكانت نتائج الشذوذات الصبغية على النحو التالي:

Abnormality	Patients No. (%)	Age Group (yr)		
		0-14 No. (%)	15-34 No. (%)	35+ No. (%)
Overall	1,612	340	461	811
No abnormality	680 (42)	91 (27)	177 (38)	412 (51)
t(15;17)	198 (12)	31 (9)	87 (19)	80 (10)†
+8	148 (9)	46 (14)	47 (10)	55 (7)†
t(8;21)	122 (8)	41 (12)	28 (6)	53 (7)†
Complex	95 (6)	19 (6)	29 (6)	47 (6)
-7	61 (4)	12 (4)	16 (3)	33 (4)
11q23	60 (4)	26 (8)	21 (5)	13 (2)†
inv(16)	57 (4)	16 (5)	26 (6)	15 (2)†
+21	45 (3)	20 (6)	13 (3)	12 (1)†
abn(3q)	40 (3)	6 (2)	15 (3)	19 (2)
del(7q)	32 (2)	7 (2)	8 (2)	17 (2)
del(5q)	28 (2)	4 (1)	5 (1)	19 (2)
-5	26 (2)	2 (1)	8 (2)	16 (2)
del(9q)	25 (2)	12 (4)	5 (1)	8 (1)†
+22	22 (1)	4 (1)	9 (2)	9 (1)
Other numerical	219 (14)	61 (18)	64 (14)	94 (12)†
Other structural	366 (23)	108 (32)	86 (19)	172 (21)†

حيث نلاحظ نسبة الصيغة الصبغية الطبيعية 42% يليها إزفاء (15,17) 12%.

وبالعودة إلى نتائج المجموعات الإنذارية ورغم أن هذه الدراسة اعتبرت 11q23 ضمن مجموعة الخطر المتوسط وتم تعديله لاحقاً وضم هذا الشذوذ إلى مجموعة الخطر المرتفع نجد مايلي: مجموعة الخطر المفضلة favorable بنسبة 23.3% ومجموعة الخطر غير المفضلة unfavorable بنسبة 15.5% أما مجموعة الخطر المتوسطة 61.2%.

	دراسة MRC10	دراستنا
عدد المرضى	1612 مريض	96 مريض
متوسط العمر	44 سنة	44.9 سنة
نسبة ذكرا أنثى	غير محددة	1\1.9
الشذوذات الصبغية		
Normal	42%	42.7%
T(8,21)	8%	8.3%
T(15,17)	12%	34.4%
Inv16	4%	3.1%
11q23	4%	2.1%
Complex	6%	6.3%
Other	24%	3.1%
المجموعات الإنذارية		
Favorable	23.3%	45.8%
Intermediate	61.2%	42.7%
Unfavorable	15.5%	11.5%

### دراسة MRC15-2010 في مجمع البحث الطبي الإنكليزي: (30)

هذه الدراسة تعتبر تنمة للدراسة الأولى حيث ضمت ثلاث دراسات كبيرة من نفس المركز البريطاني (ضمت MRC10، MRC12، MRC15)، انتهت الدراسة عام 2009 ونشرت عام 2010. ضمت الدراسة ما مجموعه 5876 مريضاً بين 16-56 سنة وتم دراسة الشذوذات الصبغية وإضافة شذوذات جديدة إلى التصنيف الإنذاري ومقارنة نسب الهدأة التامة للمرضى والبقيا لخمس سنوات.

دراستنا	دراسة MRC المعدلة	
96 مريض	5876 مريض	عدد المرضى
44.9 سنة	41 سنة	متوسط العمر
1\1.9	غير محددة	نسبة ذكرا أنثى
		الشذوذات الصبغية
%42.7	%41	Normal
%8.3	%7	T(8,21)
%34.4	%13	T(15,17)
%3.1	%5	Inv16
%2.1	%7	11q23
%6.3	%7	Complex
%3.1	%20	Other
%45.8	%25	Favorable
%42.7	%41	Intermediate
%11.5	%34	Unfavorable

دراسة CALGB-2002 : (43)

أجريت هذه الدراسة في الولايات المتحدة الأمريكية وقبلت ونشرت عام 2002 وجمعت هذه الدراسة مجموعة نتائج دراسات أجريت في الجامعات الأمريكية من عام 1989 حتى 2002 وأعطيت اسم CALGB. ضمت هذه الدراسة 1311 مريض أجروا الصيغة الصبغية بنجاح بين 15-86 سنة بمتوسط عمر 52 سنة بنسبة ذكراً أنثى 1\1.2 وتم مقارنة النتائج مع التصنيف حسب FAB وتم دراسة الهوادة التامة والبقيا وتصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية وهذه مقارنة مع دراستنا:

دراسة CALGB	دراسة	دراستنا
عدد المرضى	1311 مريض	96 مريض
متوسط العمر	52 سنة	44.9 سنة
نسبة ذكراً أنثى	1/1.2	1\1.9
تصنيف FAB		
M0	2%	%12.5
M1	17%	%21.9
M2	37%	%18.8
M3	2%	%34.4
M4	23%	%8.3
M5	12%	%3.1
M6	3%	%1
M7	4%	لا يوجد
Normal	%48	%42.7
T(8,21)	%7	%8.3

T(15,17)	%7	%34.4
Inv16	%8	%3.1
11q23	%4	%2.1
Complex	%10	%6.3
Other	%16	%3.1
المجموعات الإنذارية		
Favorable	%22	%45.8
Intermediate	%48	%42.7
Unfavorable	%30	%11.5

### دراسة ECOG/SWOG الكندية 2000: (36)

تعتبر دراسة ECOG من الدراسات المهمة كذلك على مستوى العالم وأجريت في كندا وقبلت ونشرت عام 2000.

ضمت هذه الدراسة 808 مرضى أجرى منهم 609 مرضى صيغة صبغية ناجحة بمتوسط أعمار 39.2 سنة علماً أن الدراسة استبعدت المرضى فوق 60 سنة نظراً لاختلاف بروتوكول العلاج المعطى، وتم كذلك مقارنة الشذوذات الصبغية والمجموعات الإنذارية المختلفة وأنماط FAB، وتم مقارنة نسب الهدأة التامة والبقيا مع المجموعات الإنذارية المختلفة.

	دراسة ECOG	دراستنا
عدد المرضى	609 مرضى	96 مريض
متوسط العمر	39.2 سنة	44.9 سنة
نسبة ذكرا\انثى	1\1.4	1\1.9
<b>تصنيف FAB</b>		
<b>M0</b>	%9.5	%12.5
<b>M1</b>	%21.5	%21.9
<b>M2</b>	%31.7	%18.8
<b>M3</b>	%7.2	%34.4
<b>M4</b>	%15.1	%8.3
<b>M5</b>	%9	%3.1
<b>M6</b>	%2	%1
<b>M7</b>	%4	لا يوجد
<b>Normal</b>	%40	%42.7
<b>T(8,21)</b>	%8	%8.3
<b>T(15,17)</b>	%4	%34.4
<b>Inv16</b>	%9	%3.1
<b>11q23</b>	%7	%2.1
<b>Complex</b>	%12	%6.3

Other	%20	%3.1
المجموعات الإنذارية		
Favorable	%24	%45.8
Intermediate	%46	%42.7
Unfavorable	%30	%11.5

وسنذكر هنا بعض الدراسات الوبائية المجراة حول الشذوذات الصبغية في بعض البلدان:

### أولاً: الدراسة الصينية 2007:

#### **Cytogenetic profile of de novo acute myeloid leukemia: a study based on 1432 patients in a single institution of China**

أجريت هذه الدراسة في الصين بين عامي 1994 و 2007 على مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص، جميع المرضى كانوا من العرق الأصفر الصيني، بلغ عدد المرضى 1432 مريضاً مع نسبة ذكراً أنثى تساوي 1\1.18 متوسط أعمار المرضى بلغ 42 سنة، أجريت الصيغة الصبغية لـ 1293 مريضاً وهذه مقارنة مع نتائج دراستنا:

	الدراسة الصينية	دراستنا
عدد المرضى	1293 مريض	96 مريض
متوسط العمر	42 سنة	44.9 سنة
نسبة ذكراً أنثى	1\1.18	1\1.9
تصنيف FAB		
M0	%6.4	%12.5
M1	%5.8	%21.9
M2	%29.9	%18.8

M3	%25.3	%34.4
M4	%5.3	%8.3
M5	%23.3	%3.1
M6	%3	%1
M7	%1	لا يوجد
Normal	%42.3	%42.7
T(8,21)	%8.3	%8.3
T(15,17)	%14.3	%34.4
Inv16	%10.5	%3.1
11q23	%1.2	%2.1
Complex	%6.4	%6.3
Other	%17	%3.1
المجموعات الإنذارية		
Favorable	%22.7	%45.8
Intermediate	%42.3	%42.7
Unfavorable	%35	%11.5

ثانياً: أجريت دراسات مشابهة كثيرة حول العالم وبشكل وبائي منها في منطقة شرق آسيا (ماليزيا وسنغافورة).

ثالثاً: الدراسات الإقليمية:

هناك دراسات مشابهة على مستوى الوطن العربي في العراق وتونس.

وهناك دراسة إقليمية مشابهة في إيران نشرت في 2004 درست الشذوذات الصبغية عند المصابين بالابيضاض النقوي والمشخص حديثاً (باستثناء M3). شارك 104 مريضاً أعمارهم بين 12 و60 سنة في الفترة بين عامي 1998 و2001، أجري النمط الصبغي عند 39 مريضاً منهم، كانت نسبة الشذوذات الصبغية 74.4 %، ونسبة كل شذوذ صبغي كمايلي: t(9,22) 10.3 %، تثلث الصبغي 8 7.7 %، النمط الصبغي المختلط 5.1 %، t(8,21) 2.6 % والمجموعات الإنذارية 2.4 % من المرضى من النمط المفضل favorable، 74.4 % من المرضى من النمط المتوسط intermediate و23.1 % من النمط الشديد unfavorable.

والجدول التالي يلخص مقارنة الشذوذات الصبغية في دراستنا بباقي الدراسات:

	الدراسة الصينية	ECOG	CALGB	MRC المعدلة	MRC10	دراستنا
عدد المرضى	1293 مريض	609 مريض	1311 مريض	5976 مريض	1612 مريض	96 مريض
Normal	%42.3	%40	%48	%41	%42	%42.7
T(8,21)	%8.3	%8	%7	%7	%8	%8.3
T(15,17)	%14.3	%4	%7	%13	%12	%34.4
Inv16	%10.5	%9	%8	%5	%4	%3.1
11q23	%1.2	%7	%4	%7	%4	%2.1
Complex	%6.4	%12	%10	%7	%6	%6.3
other	%17	%20	%16	%20	%24	%3.1

يلاحظ من الجدول النتائج التالية:

- صغر حجم العينة في دراستنا مقارنة بالدراسات العالمية المشابهة ويعود ذلك إلى قصر مدة الدراسة حيث أن معظم الدراسات العالمية فترة الدراسة امتدت من 5-10 سنوات مقارنة بسنتين لدراستنا، ودرست باقي الدراسات نسب الهدأة الكاملة

والبقيا لخمسة سنوات، وهي دراسات على مستوى كبير من التنسيق بين كافة المراكز الطبية في هذه الدول.

- تشابه كبير في نسب الاضطرابات الصبغية في معظمها بين دراستنا والدراسات العالمية رغم صغر عينة الدراسة لدينا حيث نجد تشابهاً كبيراً في النمط النووي الطبيعي Normal وهو يشكل القسم الأكبر من مرضى الدراسات العالمية ومن ضمنها دراستنا ومن هنا أهمية إجراء الطفرات الجزيئية لتحديد إنذار لهؤلاء المرضى نظراً لأنهم يشكلون القسم الأكبر من مرضى AML بشكل عام.
- كانت نتائج الشذوذات الصبغية التالية متقاربة مع الدراسات العالمية: الإزفاء (8,21)، انقلاب 16، الصيغة الصبغية المعقدة، شذوذات الصبغي 11، مما يسمح لنا بالاستفادة من نتائج الأبحاث العالمية حول أسباب الإصابة بهذه الشذوذات ونسخها على مرضانا.
- اختلفت بعض نتائج الشذوذات الصبغية في دراستنا عن الدراسات العالمية فالإزفاء (15,17) في دراستنا بنسبة 34.4% بينما في معظم الدراسات العالمية لا يتجاوز 14% بالرغم أن جميع المرضى المراجعين شخصوا في الدراسة ولم يحاولوا تلقي علاج ATRA النوعي المتوافر مجاناً في مشافي وزارة التعليم العالي ولم أجد تفسيراً علمياً مقنعاً لزيادة نسبة هذا الشذوذ في عينة الدراسة حيث أن الدراسات العالمية حول APL لم تجد أسباباً وبائية محددة مرتبطة به وأعطت دوراً محتملاً للتعرض للبنزن والسكن في بيوت مصنوعة من أنواع معينة من الحجارة ودور أقل للتدخين ووجدت تبايناً بالإصابة به بين دولة وأخرى مع زيادة الإصابة لدى العرق اللاتيني ولا معلومات حول الإصابة به في منطقتنا.
- اختلاف نتائج الشذوذات الصبغية النادرة بين دراستنا والدراسات العالمية قد يعزى لطرائق الكشف عن هذه الشذوذات النادرة والتي تحتاج إلى أجهزة متطورة لكشفها ويمكن وجود أسباب وبائية معينة تسبب هذه الشذوذات غير موجودة في بلدنا، والسبب الأول أن الدراسات العالمية ضمت جميع مرضى AML بما فيهم الابيضاض الثانوي ومن المعروف أن هذه الشذوذات تترافق مع الابيضاض المتحول أكثر من ترافقها مع الابيضاضات المشخصة حديثاً DE NOVO.

## الاستنتاج والتوصيات Conclusion and Recommendations

### الاستنتاج:

- بينت الدراسة أن إجراء النمط النووي Karyotype لجميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد مهم من الناحية الوبائية لما لهذا الإجراء من أهمية كبرى بالتشخيص وتحديد الإنذار وتحديد نمط العلاج، حيث تحمل بعض الشذوذات الصبغية إنذاراً سيئاً على الإنذار والعلاج.
- تقسيم المرضى الى مجموعات إنذارية حسب المجموعات الإنذارية المعتمدة، وبعين الإنذار تبعاً لهذه المجموعات والاستجابة للعلاج.
- هناك عوامل وبائية تؤثر على فئات معينة من المرضى أدت إلى حدوث ذروة عمرية لدى الشباب في عينة الدراسة وهي بحاجة لدراسة معمقة أكبر.

### التوصيات:

- توسيع هذه الدراسة مستقبلاً بحيث تكون أكبر من ناحية عدد المرضى ولفترة زمنية أطول ودراسة نوع العلاج المقدم للمرضى لمناقشة العلاقة ما بين النتائج التي حصلنا عليها ونتائج العلاج ونسب الهدأة التامة حيث أن معظم الدراسات العالمية يتراوح زمن الدراسة فيها بين 5-10 سنوات وفيها متابعة للمرضى طويلة الأمد لحساب نسب البقيا التامة.
- توسيع الدراسة لتشمل الدراسة الجزيئية لمرضى الابيضاض النقوي الحاد لتحديد المجموعات الإنذارية بشكل دقيق وخاصة لمرضى النمط النووي الطبيعي .Normal Karyotype

- فيما يتعلق بإجراء النمط النووي يجب السرعة في اجرائه لمرضى الـ AML وخاصة عند مرضى AMLm3 نظراً لأهمية العلاج الإسعافي بـ ATRA ولأهمية بعض الشذوذات الصبغية في تشخيص الابيضاض بغض النظر عن نسبة الأرومات.
- إحداث مخبر خاص بإجراء الصيغة الصبغية في مشافي المواساة والبيروني الجامعيين وإمكانية كشف الطفرات الجينية لسهولة الحصول على النتائج وتخفيف الكلفة المادية عن المرضى.
- عدم استبعاد المرضى كبار السن من الدراسات نظراً لأنهم يشكلون النسبة الأكبر والأهم من مرضى الابيضاض النقوي الحاد ومحاولة متابعة نتائج الدراسات الحديثة حول علاج هؤلاء المرضى.
- إجراء دراسات وبائية موسعة في سوريا حول أسباب الإصابة بالابيضاض الحاد ودور بعض العوامل في إحداث شذوذات صبغية وجينية معينة لدى مرض AML.

## الموافقة المستنيرة

### عنوان البحث:

دراسة الشذوذات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص

قبل الموافقة على المشاركة في هذا البحث يرجى الاطلاع على مايلي:

- تفسير الإجراءات: يهدف هذا البحث إلى اجراء دراسة الشذوذات الصبغية عند مرضى AML المراجعين لعيادة أمراض الدم في مشفى المواساة ومشفى الأسد ومشفى البيروني ومعرفة الشذوذ الصبغي الاشيع.
- المخاطر: لا توجد مخاطر ناجمة عن المشاركة في البحث.
- الانسحاب: المشاركة في هذه الدراسة طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب في أي مرحلة دون أن يترتب على ذلك أي نوع من العقوبات.
- السرية: كل المعلومات التي ستستخدم في الدراسة ستبقى سرية ولن يطلع عليها إلا القائمين على البحث.
- الكلفة: تكلفة تحليل النمط الصبغي ولا يوجد أية مكافآت مادية مقابل للمشاركة.
- الموافقة: بعد الاطلاع على ما سبق، توقيعك أدناه إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.

توقيع المشارك

اسم المشارك

التاريخ

.....

.....

.....

توقيع الباحث

.....

## الملاحق:

### ملحق 1: التمييز المناعي لأصناف الابيضاض النقوي الحاد حسب FAB

**Table 7: Immunological characteristics in acute myeloid leukemia**

Antigen	FAB classification						
	M0	M2 t(8;21)	M3 t(15;17)	M4Eo Inv16	M5	M5 t(9;11)	M7
MPO	+/-	+	+	+	-/+	-	-
CD2	-			+/-			
CD13	+/-	+	+	+	+/-	-	+/-
CD14	-	-	-	+/-	+/-	-	-
CD15	-	+/-	-/+	+/-		+	-
CD19	-	+/-					
CD33	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-
CD34	+/-	+/-	-	-/+			
CD56		+/-					
CD61	-	-	-	-	-	-	+
CD64	-	-	+/-	+	+	+	
CDw65	-/+	+/-	-/+	+	+/-	+	+/-
CD117	+/-	+/-	-/+	+/-	-/+		
HLA-DR	+/-	+	-	+	+	+	+/-

-: Antigen not expressed, +/-: antigen expressed in less than 50 % of patients, +/- antigen expressed in majority of patients, +: antigen expressed, open fields represent partial expression without specificity for diagnosis or lack of reliable data

### ملحق 2: تصنيف FAB (French-American-British):

FAB subtype	Name	% of adult AML patients
<b>M0</b>	Undifferentiated acute myeloblastic leukemia	<b>5%</b>
<b>M1</b>	Acute myeloblastic leukemia with minimal maturation	<b>15%</b>
<b>M2</b>	Acute myeloblastic leukemia with maturation	<b>25%</b>
<b>M3</b>	Acute promyelocytic leukemia (APL)	<b>10%</b>
<b>M4</b>	Acute myelomonocytic leukemia	<b>20%</b>
<b>M4 eos</b>	Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia	<b>5%</b>

<b>M5</b>	Acute monocytic leukemia	<b>10%</b>
<b>M6</b>	Acute erythroid leukemia	<b>5%</b>
<b>M7</b>	Acute megakaryoblastic leukemia	<b>5%</b>

### ملحق 3: تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO للابيضاض النقوي الحاد:

<b>Categories</b>
<b>Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities</b>
AML with t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>
AML with t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVII</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated NPM1</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated CEBPA</i>
<b>Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes</b>
<b>Therapy-related myeloid neoplasms</b>
<b>Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)</b>
Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukemia without maturation
Acute myeloid leukemia with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia
Pure erythroid leukemia
Erythroleukemia, erythroid/myeloid
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia

Categories
Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)
<b>Myeloid sarcoma (syn.: extramedullary myeloid tumor; granulocytic sarcoma; chloroma)</b>
<b>Myeloid proliferations related to Down syndrome</b>
Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
<b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b>
<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); <i>MLL</i> rearranged
Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

#### ملحق 4: مقياس ECOG للحالة الأدائية:

الحالة الأدائية	الدرجة
نشاط وفعالية طبيعية، حالة أدائية ووظيفية طبيعية.	0
تحدد restricted في القيام بالأعمال المجهد، قدرة على المشي والقيام بالأعمال النهارية.	1
قدرة كاملة على العناية بالنفس Self-care، عدم قدرة على القيام بالأعمال اليومية، أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ خارج السرير.	2
قدرة بسيطة على العناية بالنفس، أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ في السرير أو الكرسي.	3
عدم قدرة على العناية بالنفس، عجز أدائي كامل، كامل الوقت في السرير.	4

ملحق 5: مقياس كارنوفسكي للحالة الأدائية:

الدرجة	الحالة الأدائية
100	طبيعي، لا شكايات، ولا دليل على وجود مرض.
90	قدرة على تحمل النشاط الطبيعي، أعراض وعلامات خفيفة للمرض.
80	وظيفة طبيعية مع الجهد، بعض أعراض وعلامات المرض.
70	قدرة على العناية بالنفس، عدم القدرة على تحمل النشاط الطبيعي أو الأعمال الشاقة.
60	يحتاج لدعم بين الحين والآخر، لكنه قادر على الاعتناء بالاحتياجات الأساسية.
50	يحتاج لدعم كبير مع عناية طبية بين الحين والآخر.
40	عاجز، يحتاج لدعم وعناية خاصة.
30	عجز شديد، يوصى بالاستشفاء على الرغم من أن الموت غير وشيك.
20	الاستشفاء ضروري، مريض بشدة، المعالجة الداعمة الفعالة ضرورية.
10	محتضر، الفعاليات المميّنة تتطور بسرعة.
0	ميت.

ملحق 6: المجموعات الإنذارية حسب الصيغة الصبغية والطفرات الجينية:

<b>Risk Group</b>	<b>Chromosomes<sup>1</sup></b> (Cytogenetic Analysis)	<b>Genes</b> (Molecular Analysis)
<b>Most favorable</b>	8;21 translocation (M2 subtype)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	15;17 translocation (M3 subtype, APL)	<i>PML-RAR<math>\alpha</math></i> (APL)
	16;16 translocation or inversion 16 (M4 subtype)	<i>CBF-<math>\beta</math>MYH11</i>
	No chromosome changes	<i>NPM1</i> or <i>CEBPA</i> mutation, without <i>FLT3-ITD</i>
<b>Intermediate</b>	No chromosome changes	
	9;11 translocation	<i>MLLT3-MLL</i>
	Other nondefined chromosome changes (fewer than 3 changes)	
	Trisomy 8 <sup>2,3</sup>	
<b>Least favorable</b>	Deletion of all or part of chromosomes 5 and 7b	
	6;9 translocation	<i>DEK-NUP214</i>
	Inversion 3 or 3;3 translocation	<i>RPN1-EVI1</i>
	v;11q23 translocation	<i>MLL-rearranged</i>
	Monosomy 5, del(5q), monosomy 7	
	3 or more chromosome changes without one of the recurring translocations or inversions	
	No chromosome changes	<i>FLT3-ITD</i> with or without <i>NPM1</i> mutation ERG and BAALC overexpression

## ملحق 7: التصنيفات الصبغية الانذارية حسب الدراسات العالمية المختلفة:

	Original MRC	SWOG/ECOG	CALGB	GIMEMA/AML10	German AMLCG	HOVON/SAKK	Refined MRC
Favorable	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) [lacking del(9q), complex, ie, ≥ 3 unrel abn] inv(16)/t(16;16)/del(16q)	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) alone inv/del(16) and lacking unfav abn	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)
Intermediate	Normal Other non-complex	Normal +6, +8, -Y, del(12p)	Normal Other non-complex	Normal -Y	Normal Other non-complex	Normal Other non-complex	Normal Other non-complex
Adverse	abn(3q) -5/del(5q) -7 complex [≥ 5 unrel abn]  Excluding those with favorable changes	abn(3q),(9q),(11q),(21q) abn(17p) -5/del(5q) -7/del(7q) t(6;9) t(9;22) complex [≥3 unrel abn]	inv(3)/t(3;3) -7 t(6;9) t(6;11) t(11;19) +8 complex (≥ 3 unrel abn)  Excluding those with favorable changes	Other	inv(3)/t(3;3) -5/del(5q) -7/del(7q) abn(11q23) del(12p) abn(17p) complex (≥ 3 unrel abn)	abn(3q) -5/del(5q) -7/del(7q) abn(11q23) t(6;9) t(9;22) complex (≥ 3 unrel abn)	abn(3q) [excluding t(3;5)] inv(3)/t(3;3) add(5q)/del(5q)/ -5,-7/add(7q) t(6;11) t(10;11) t(9;22) -17 abn(17p) with other changes Complex (> 3 unrel abn)  Excluding those with favorable changes

Unrel abn indicates unrelated abnormality; abn, abnormal.

## ملحق 8: شوط 3+7:

Drugs	Dosing
Cytarabine plus daunorubicin	<b>Cytarabine:</b> 100 to 300 mg/m <sup>2</sup> daily as a continuous infusion for 7 days; <b>Daunorubicin:</b> 60 to 90 mg/m <sup>2</sup> intravenous push on each of the first 3 days of treatment
Cytarabine (HDAC) plus daunorubicin	<b>Cytarabine:</b> 1 to 3 g/m <sup>2</sup> twice daily for a total of 12 doses; <b>Daunorubicin:</b> 45 mg/m <sup>2</sup> intravenous push for 3 days following cytarabine
Cytarabine plus idarubicin	<b>Cytarabine:</b> 100 to 200 mg/m <sup>2</sup> daily as a continuous infusion for 7 days; <b>Idarubicin:</b> 12 to 13 mg/m <sup>2</sup> IV push on each of first 3 days of treatment

ملحق 9: علاجات الابيضاض الحاد بالسليفات:

Drugs	Dosing
ATRA <b>plus</b> idarubicin [1]	<p><b>ATRA:</b> 45 mg/m<sup>2</sup> per day in two divided doses until complete response.</p> <p><b>Idarubicin:</b> 12 mg/m<sup>2</sup> intravenous push days 2, 4, 6, and 8.</p>
ATRA <b>plus</b> daunorubicin <b>plus</b> cytarabine [2]	<p><b>ATRA:</b> 45 mg/m<sup>2</sup> per day in two divided doses until complete response.</p> <p><b>Daunorubicin:</b> 50 mg/m<sup>2</sup> intravenous push on each of days 3 through 6 (four doses).</p> <p><b>Cytarabine:</b> 200 mg/m<sup>2</sup> daily as a continuous infusion for days 3 through 9 (seven days).</p>
ATRA <b>plus</b> arsenic trioxide [3]	<p><b>ATRA:</b> 45 mg/m<sup>2</sup> per day in two divided doses until complete response.</p> <p><b>Arsenic trioxide:</b> 0.15 mg/kg per day beginning 10 days after initiation of ATRA and continuing until complete response.</p>

## :REFERENCES المراجع

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2010; 341: 1051-1062.
2. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:17-31
3. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10.
7. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 2010;75: 2186–2195.
8. Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003. Available at URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000) [accessed June 2004].
9. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer*. 2012;97(12 Suppl):3133–3275.
10. Wahlin A, Hornsten P, Jonsson H. Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2005;46:240–247.
11. Sandler DP, Collman GW. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukemias in adults. *Am J Epidemiol*. 2011;126:1017–1032.
12. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3:695–710.
13. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
14. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. *Am J Hematol* 2010; 8:347.
15. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica* 2003; 82:577.
16. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115:453.
17. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111:3941.

18. Haferlach T, Kohlmann A, Wieczorek L, et al. Clinical utility of microarray-based gene expression profiling in the diagnosis and subclassification of leukemia: report from the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:2529.
19. Liesveld JL, Lichtman MA. Chapter 89. Acute myelogenous leukemia. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Available from: AccessMedicine. Accessed October 25, 2011.
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103:626-629.
21. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-951.
22. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-6
23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al (1980) The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Correspondence; a variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Br J Haematol* 44: 169-70
24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7): a report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-2.
25. Falini B, Maciejewski K, Weiss T, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood* 2010; 115:3776.
26. Shinagare AB, Krajewski KM, Hornick JL, et al. MRI for evaluation of myeloid sarcoma in adults: a single-institution 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:1193.
27. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:17-31.
28. Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*, 3rd ed, Wiley, Hoboken, NJ 2008.
29. Godley LA, LeBeau MM. Cytogenetics and molecular abnormalities. In: *Williams Hematology*, 8th ed, Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (Eds), McGraw-Hill, Burr Ridge, IL 2010.
30. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116:354.
31. Kogan SC, Lagasse E, Atwater S, et al. The PEBP2betaMYH11 fusion created by Inv(16)(p13;q22) in myeloid leukemia impairs neutrophil maturation and contributes to granulocytic dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 95:11863.
32. Bernard OA, Berger R. Molecular basis of 11q23 rearrangements in hematopoietic malignant proliferations. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 13:75.

33. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:4036.
34. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008; 112:562.
35. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30:4515.
36. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2008; 96:4075.
37. Marcucci G, Mrózek K, Bloomfield CD. Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:68.
38. Monzo M, Brunet S, Urbano-Ispizua A, et al. Genomic polymorphisms provide prognostic information in intermediate-risk acute myeloblastic leukemia. *Blood* 2006; 107:4871.
39. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 2010; 93:4116.
40. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol* 2012; 30:3604.
41. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 2005; 103:1652.
42. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92: 2322–2333.
43. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall Cytogenetics of acute myeloid leukemia in China Y Cheng et al 1805 Leukemia survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4325–4336.

